

JOACHIM MÖSSNER

10.1	Metabolische und genetisch determinierte Lebererkrankungen	865
10.2	Akute und chronische infektiöse Hepatitiden	871
10.3	Akute und chronische nichtvirale Hepatitiden: Autoimmunerkrankungen, Medikamente und Toxine	881
10.4	Alkoholbedingte Lebererkrankungen	885
10.5	Benigne und maligne Neoplasien der Leber	890
10.6	Lebertransplantation und Anschluss- therapie	898
10.7	Portale Hypertension	900
10.8	Hepatische Enzephalopathie	904
10.9	Azites und hepatorenales Syndrom	909
10.10	Leberversagen	915
10.11	(Benigne) Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege	926
10.12	Akute und chronische Pankreatitis	934
10.13	Neoplasien des Pankreas und der Gallenwege	942
10.14	Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts	949

## 10.1 Metabolische und genetisch determinierte Lebererkrankungen

WOLFGANG STREMMEL

Die wichtigsten therapierelevanten metabolischen und genetisch determinierten Lebererkrankungen sind die Hämochromatose und der Morbus Wilson. Beide Erkrankungen werden autosomal-rezessiv vererbt. Während die Hämochromatose mit einer Häufigkeit von 1:200 bis 1:400 auftritt (Heterozygote 1:15), ist der Morbus Wilson deutlich seltener mit einer Frequenz von 1:30.000 (Heterozygote 1:90).

### 10.1.1 Hämochromatose

#### Ätiologie und Pathogenese

Es handelt sich um eine Eisenspeichererkrankung, bedingt durch eine auf Doppelte erhöhte Eisenresorptionsrate. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen 20 und 50 Jahren. 90% der Erkrankten sind Männer, Frauen erkranken meist erst nach der Menopause, wenn die physiologischen Eisenverluste sistieren. Pathophysiologisch ist die erhöhte Eisenresorption unklar. In Deutschland liegt bei Hämochromatose zu 90% eine homozygote Mutation des HFE-Gens an Aminosäureposition 282 vor (C282Y). In 4–5% finden sich zusammengesetzt Heterozygote, bei denen neben der C282Y-Mutation eine zweite Mutation an Position 63 (H63D) vorliegt. Diese Patienten haben meist nur eine mäßige Eisenüberladung. Heterozygote C282Y-Merk-

malträger erkranken nicht an Hämochromatose. Die Eisenüberladung betrifft neben der Leber auch weitere Zellen und Gewebe wie die B-Zellen des Pankreas, das Myokard, die gonadotropen Zellen der Hypophyse und die Gelenke. Die dadurch bedingte Zell- und Organschädigung führt zur Funktionseinschränkung.

#### Klinik und Diagnostik

In der Leber entwickelt sich über die Leberzellschädigung eine Zirrhose und nach 20–30 Jahren besteht die Gefahr der Entstehung eines Leberzellkarzinoms (30% der Fälle). Auf Grund des in späteren Stadien auftretenden Diabetes mellitus und der Melanodermie wurde die Erkrankung früher auch Bronzediabetes genannt.

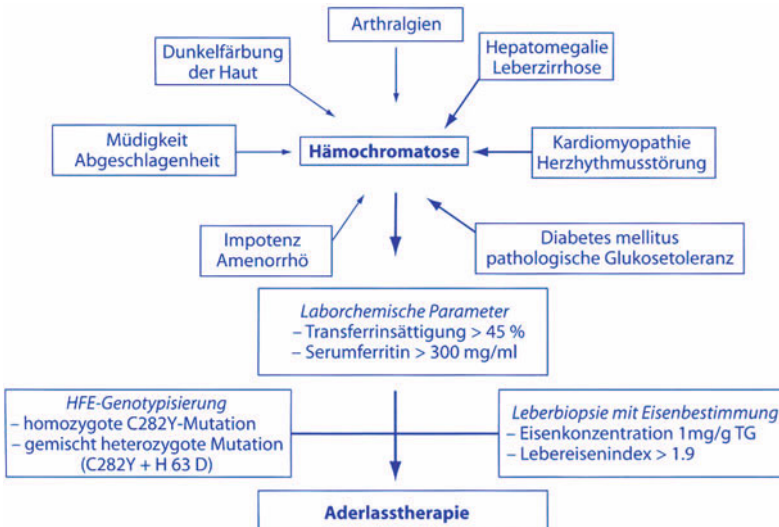
Impotenz ist eine weitere Spätkomplikation, während die Arthropathie zu jedem Stadium der Erkrankung auftreten kann, auch während der Therapie. Obwohl prinzipiell alle Gelenke betroffen sein können, ist die Hauptmanifestation an den Metacarpophalangealgelenken 2 und 3.

Die Kardiomyopathie findet sich besonders bei jugendlichen Hämochromatosepatienten mit deutlicher Eisenüberladung und hat eine zweifelhafte Prognose. Diese juvenile Verlaufsform ist relativ selten und beruht oft auf einer Mutation auf dem Chromosom 1 (Gen noch unbekannt).

Diagnostiziert wird die Hämochromatose auf Grund der typischen klinischen Symptomatik der erhöhten Transferrinsättigung mit Eisen (>45%) und des Serumferritins (>300 ng/ml). Siehe Abb. 10.1-1.

Wenn durch den Gentest eine homozygote (C282Y) oder gemischt-heterozygote (C282Y und H63D) Mutation nachgewiesen werden kann, ist die Diagnose gesichert. Ansonsten ist der Goldstandard die Leberbiopsie.

Abb. 10.1-1. Klinische Symptome und Diagnostik bei Hämochromatose



sie mit zusätzlicher quantitativer Eisenbestimmung (>1 mg/g Trockengewicht). Hoch sensitiv ist die Bestimmung des Lebereisenindex (Eisenkonzentration in  $\mu\text{mol/g}$  Trockengewicht/Lebensalter in Jahren), der bei Hämochromatose über 1,9 liegt. Die Leberbiopsie ist auch zu empfehlen, wenn eine andere begleitende Lebererkrankung ausgeschlossen werden soll.

**Therapie**

Ziel der Therapie ist die Entspeicherung der überschüssigen Eisenspeicher. Parameter sind die Absenkung des Serumferritinwertes unter 50 ng/ml und der Transferrinsättigung mit Eisen unter 45%. Bei einem Hb-Wert über 10 g/dl ist die Aderlasstherapie die effektivste und nebenwirkungsärmste Behandlung (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Pro Woche werden 500 ml Blut (entsprechend 250 mg Eisen) entzogen, bis der Ferritinwert unter 50 ng/ml liegt.

Dies dauert im Mittel 18 Monate. Danach genügt ein Aderlass im Abstand von 1–3 Monaten. Die Therapie darf niemals abgebrochen werden, da sonst eine erneute Eisenüberladung und deutliche Verschlechterung der Leberfunktion drohen. Die Aderlasstherapie

wird gut vertragen, Hb und Serumeiweiß sinken in der Regel nicht signifikant ab. Durch die Aderlasstherapie bessern sich die Leberwerte, die diabetische Stoffwechsellage und die abdominellen Beschwerden (Abb. 10.1-2).

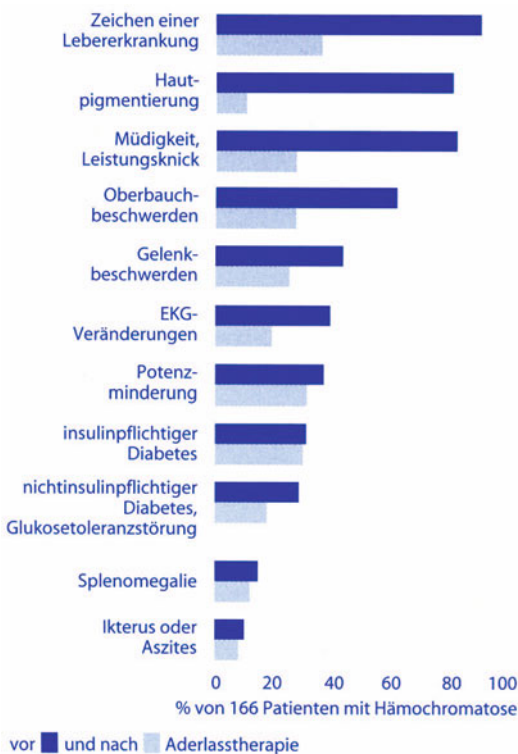
**Aderlasstherapie**

- Mit 500 ml Blut werden etwa 250 mg Eisen entzogen
- Indikation: Eisenüberladung ohne gleichzeitige Anämie (Hämoglobin >10 g/dl)
- Ziel: Entspeicherung der Körpereisendepots innerhalb von 18 Monaten; Stabilisierung eines Körpereisengehaltes von 3–5 g
- Durchführung:
  - Ein Aderlass (500 ml) pro Woche bis zur Normalisierung des Serumferritins
  - Erhaltungstherapie mit 4–12 Aderlässen/Jahr
  - Aderlasstherapie nie vollständig abbrechen

Arthropathie und fortgeschrittene Leberzirrhose sind nur wenig beeinflussbar. Dies gilt auch für den hypogonadotropen Hypogonadismus. Niedrige Testosteronspiegel können jedoch durch Substitution mit z. B. 250 mg Testosteronenantat i.m. in 3–4-wöchigem Abstand gut kompensiert werden. Durch die Mitte der 50er Jahre erstmals eingeführte Aderlasstherapie ist die Prognose der Hämochromatosepatienten deutlich verbessert worden. Während die Erkrankung früher eine infauste Prognose hatte, lag in den 70er Jahren die Fünfjahresüberlebensrate bei 70–80%, während sie heute bereits 93% beträgt (Zehnjahresüberlebensrate 77%).

Besonders hervorzuheben ist jedoch, dass die Lebenserwartung der Hämochromatosepatienten ohne Leberzirrhose oder Diabetes mellitus identisch ist wie die der Normalbevölkerung (Abb. 10.1-3). Ausmaß der Eisenüberladung und Zeitpunkt des Beginns einer Aderlasstherapie zeigen einen deutlichen Einfluss auf das Auftreten von Komplikationen und damit auf die Prognose. Dies unterstreicht die Bedeutung der Frühdiagnose und einer sofort einsetzenden und konsequent durchzuführenden Therapie bei dieser Erkrankung.

Wenn eine Anämie mit einem Hb-Wert unter 10 g/dl vorliegt, insbesondere eine sideroachrestische Anämie mit sekundärer Eisenüberladung, z. B. sideroblastische Anämie oder Thalassämie, sollte die Therapie mit dem Eisenchelator Deferoxamin erfolgen (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Dies gilt auch für schwere Formen der Kardiomyopathie mit kardialer Dekompensation, bei denen eine Aderlasstherapie nicht durchgeführt werden kann. Der Chelatbildner bindet Eisen im Serum und Gewebe und wird sowohl hepatisch als auch renal eliminiert. Auf Grund fehlender Wirksamkeit bei oraler Gabe und der kurzen biologischen Halbwertszeit von nur



**Abb. 10.1-2.** Besserung der klinischen Symptomatik nach Aderlasstherapie bei 166 Hämochromatosepatienten (nach Niederau et al.)

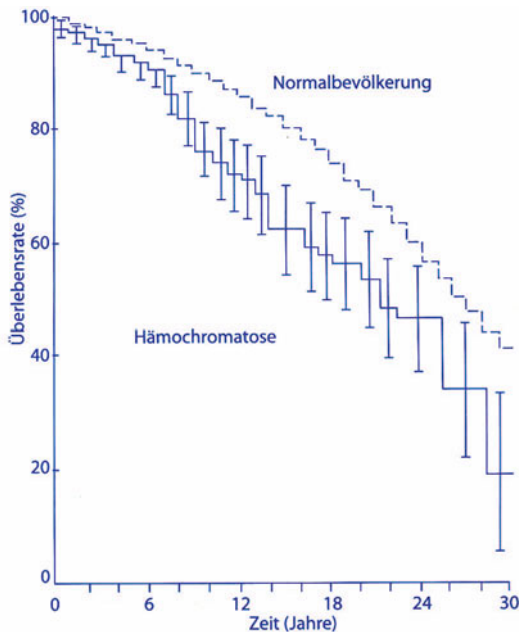


Abb. 10.1-3. Kumulative Überlebensrate von 251 Hämochromatosepatienten im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht angepassten Normalbevölkerung (nach Niederau et al.)

5–10 min nach intravenöser Applikation bzw. unzureichender Dosierung nach intramuskulärer Injektion sollte Deferoxamin mit Hilfe eines tragbaren Infusionssystems als subkutane Dauerinfusion über 12–24 h pro Tag an 5–7 Tagen pro Woche gegeben werden.

#### Deferoxaminbehandlung (induziert die Eisenausscheidung in Urin und Stuhl)

- Indikation: Eisenüberladung bei gleichzeitiger Anämie (Hämoglobin <10 g/dl)
- Ziel: Stabilisierung eines Körpereisengehaltes von 3–5 g (Serumferritin <50 ng/ml)
- Dosierung:
  - 25–50 mg Deferoxamin pro kg Körpergewicht als subkutane Dauerinfusion über 12–24 h täglich (5–7 Tage/Woche)
  - Bei Überdosierung (>90 mg/kg) Gefahr von neurotoxischen Nebenwirkungen (Hörschäden, Augenschäden)

Die Tagesdosis liegt zwischen 25 und 50 mg Deferoxamin pro kg Körpergewicht. Durch Gabe von 100 mg Ascorbinsäure zweimal täglich kann die Mobilisierung des Gewebeeisens gesteigert werden. Bei eingeschränkter Nierenfunktion muss die Deferoxamindosis entsprechend der Reduktion der Kreatinin-Clearance herabgesetzt werden. Besonders hervorzuheben sind neurotoxische Nebenwirkungen, die nach dem Absetzen von Deferoxamin nur zum Teil reversibel sind. Bei

sehr hohen Dosierungen können gelegentlich Hörschwäche, Verlust des Farbsehens und Visusverschlechterungen auftreten. Deshalb sind während der Therapie halbjährliche ophthalmologische, audiometrische und neurologische Kontrolluntersuchungen erforderlich. Im Gegensatz zur Aderlassbehandlung ist bei der Therapie mit Deferoxamin eine Entspeicherung der Körpereisendepots erst nach mehreren Jahren zu erwarten. Abhängig von der Ursache der Eisenüberladung muss danach eine Erhaltungstherapie in niedriger Dosierung fortgeführt werden, um eine ausgeglichene Körpereisenbilanz zu gewährleisten. Insgesamt ist die Behandlung mit Deferoxamin weniger wirksam, nebenwirkungsreicher, aufwendiger und teurer als die Aderlasstherapie.

Die Diät hat bei Eisenüberladung nur einen ergänzenden Effekt und beschränkt sich auf den Verzicht von besonders eisenreichen Nahrungsmitteln, z. B. übermäßiger Verzehr von rotem Fleisch, Innereien und entsprechenden Wurstsorten (allgemeine Praxis ohne entsprechende Evidenz).

### 10.1.2

#### Morbus Wilson

##### Ätiologie und Pathogenese

Es handelt sich um eine autosomal-rezessiv vererbte Kupferspeichererkrankung, die durch eine verminderte hepatische Ausscheidung von Kupfer in die Galle bedingt ist. Das Hauptmanifestationsalter liegt zwischen dem 10. und 25. Lebensjahr mit einer Spannweite vom 5. bis 40. Lebensjahr. Nur in Ausnahmefällen tritt die Erkrankung jenseits des 40. Lebensjahres auf. Frauen sind ebenso häufig betroffen wie Männer. Ursächlich liegen dem Morbus Wilson Mutationen des ATP7B-Gens zugrunde, das für eine intrazelluläre Kupferpumpe kodiert. Es sind mehr als 100 Mutationen dieses Gens beschrieben mit z. T. unterschiedlichen Mutationen auf beiden Allelen des Chromosoms 13. Bis heute ist unklar, ob die verschiedenen Mutationen mit einem unterschiedlichen klinischen Phänotyp einhergehen. Die in Europa besonders häufige Mutation H1069Q scheint mehr mit einem neurologisch dominierten Verlauf assoziiert zu sein. Der molekulare Pathomechanismus, der zur gestörten Kupferausscheidung in die Galle führt, ist noch unbekannt. Mit dem genetischen Defekt ist auch eine verminderte Sekretion von Coeruloplasmin ins Blut verbunden, was einen niedrigen Serumkupferspiegel bewirkt. Das nicht Coeruloplasmin-gebundene Kupfer im Blut („freies Kupfer“) ist dagegen erhöht und bedingt eine vermehrte Kupferausscheidung im Urin.

Überschüssiges Kupfer lagert sich vornehmlich in der Leber ab. Über eine Leberzellschädigung entwickelt sich im Verlauf der Jahre eine Leberzirrhose.

Neben der Leber finden sich Kupferablagerungen in bestimmten anderen Organen, z. B. der Kornea (Kaysler-Fleischer-Kornealring) und den Basalganglien des Gehirns.

### Klinik und Diagnostik

Der klinische Verlauf wird geprägt von der Manifestation der Erkrankung in Leber und Gehirn. Die Leberzirrhose manifestiert sich oft schleichend und zeigt nur diskrete Leberfunktionsstörungen mit leichter Erhöhung der Transaminasen. Nur bei 5–10% der Erkrankten findet sich als Erstmanifestation eine akute Lebererkrankung, die in eine fulminante Verlaufsform mit rasch progredientem Leberversagen einmünden kann. Diese meist sehr jungen Patienten zeigen oft eine begleitende Coombs-negative, hämolytische Anämie. Eine rasch auftretende Hyperbilirubinämie (etwa 2/3 konjugiert, 1/3 unkonjugiert), abfallende plasmatische Gerinnungsaktivität, nur leichte Transaminasenerhöhung, oft niedrige Aktivität der alkalischen Phosphatase sind andere typische Merkmale des akut verlaufenden Morbus Wilson.

Während bei den meist jungen Patienten mit Leberzirrhose auf dem Boden eines Morbus Wilson nur selten Karzinome in der Leber gefunden werden, findet sich fast regelmäßig eine Splenomegalie, auch ohne sonstige Zeichen einer portalen Hypertension. Eine Thrombozytopenie ist dabei häufig zu beobachten, seltener eine Anämie oder Leukozytopenie. Wenn im weiteren Verlauf der Erkrankung überschüssiges Kupfer von der Leber ausgehend im Organismus verteilt wird, ist regelmäßig das Gehirn betroffen. Kupferablagerungen in den Basalganglien führen zu Störungen der Feinmotorik. Kennzeichen sind Tremor, Dysarthrie, Dysphagie, Hypersalivation, Hypomimie, Schreibstörungen und ein Parkinson-ähnlicher Gang. Spätsymptome sind Dystonie, Spastik und Rigidität der Muskulatur. Psychische Veränderungen, Lern- und Konzentrationsstörungen werden ebenfalls beobachtet.

Pathognomonisch ist der Kayser-Fleischer-Kornealring, der aus Kupferablagerungen in der Descemet-Membran im limbischen Bereich der Kornea besteht. Durch die Spaltlampenuntersuchung kann er gut dokumentiert werden. Andere Manifestationen sind die proximal tubuläre Dysfunktion, Störungen des Knochenstoffwechsels, selten eine Kardiomyopathie und endokrinologische Ausfälle.

Wenn auf Grund der klinischen Symptomatik der Verdacht auf einen Morbus Wilson besteht, werden zunächst die Parameter des Kupferstoffwechsels analysiert (Abb. 10.1-4).

Die Erniedrigung des Coeruloplasmins  $<23$  mg/dl, der Serumkupferkonzentration  $<70$   $\mu\text{g/dl}$  und die Erhöhung der Kupferausscheidung im 24-h-Sammelurin ( $>100$   $\mu\text{g/Tag}$ ) sind Eckpunkte der Diagnostik. Eine

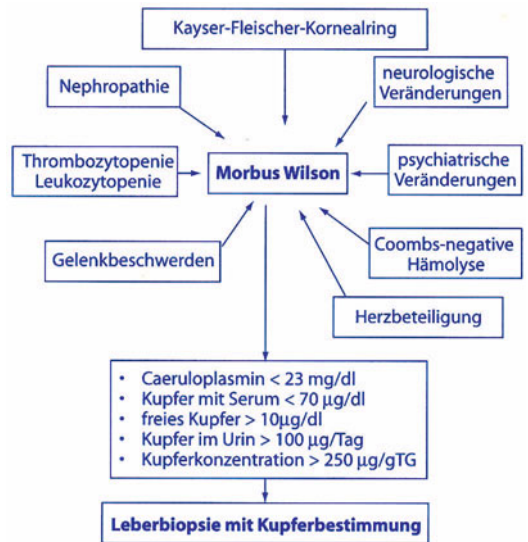


Abb. 10.1-4. Klinische Symptome und Diagnostik bei Morbus Wilson

weitere Hilfestellung ist die rechnerische Ermittlung der „freien“, nicht Coeruloplasmin-gebundenen Kupferkonzentration im Serum, die bei Morbus Wilson über  $10$   $\mu\text{g/dl}$  liegt. Unter der Voraussetzung, dass Coeruloplasmin deutlich unterhalb des Normbereiches(!) liegt, gilt: Serumkupfer ( $\mu\text{g/dl}$ ) – 3-mal Coeruloplasmin (mg/dl) = freies Kupfer ( $\mu\text{g/dl}$ ).

Gesichert wird die Diagnose durch die Leberbiopsie mit quantitativer Bestimmung der Kupferkonzentration im Trockengewicht. Werte über  $250$   $\mu\text{g/g}$  Trockengewicht sprechen für eine Kupferüberladung der Leber. Die genetische Testung ist auf Grund der Vielzahl der Mutationen noch nicht allgemein einsetzbar. Dennoch gewinnt die genetische Analyse bei Familienuntersuchungen zunehmend an Bedeutung.

### Therapie

Ziel der lebenslang durchzuführenden medikamentösen Therapie (Tabelle 10.1-1) ist die Entspeicherung überschüssiger Körperkupferdepots und die Ablagerung von Kupfer in möglichst unschädlicher Form zur Vermeidung weiterer Gewebeschädigung. Hierzu stehen die Kupferchelatbildner D-Penicillamin und orale Zinkpräparate zur Verfügung.

Das wirksamste Präparat ist D-Penicillamin (Abb. 10.1-5), das eine vermehrte Kupferausscheidung im Urin bewirkt (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Gleichzeitig wird die Synthese von Metallothionein induziert, sodass zelluläres Kupfer in unschädlicher Form gebunden werden kann. D-Penicillamin sollte nach initial einschleichender Dosissteigerung 3-mal täglich jeweils 1 h vor den Mahlzeiten ein-

Tabelle 10.1-1. Medikamentöse Therapie des M. Wilson

Präparat	Empfohlener Initialtherapie	Einsatz in der Erhaltungstherapie	Dosierung [mg/Tag]	Nebenwirkungen	Therapiekontrolle
D-Penicillamin	Ja	Ja	900–2400	Hypersensitivitätsreaktionen, Autoimmunphänomene	NCP-Kupfer <sup>a</sup> , Kupfer im Urin
Trientine	Ja	Ja	1.200–2700	Eisenmangelanämie	NCP-Kupfer <sup>a</sup> , Kupfer im Urin
Zinksulfat	Nein <sup>b</sup>	Ja	150 (elementares Zink)	Dyspepsie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Amylase, Lipase	NCP-Kupfer <sup>a</sup> , Kupfer im Urin
Zinkacetat	Nein <sup>b</sup>	Ja	150 (elementares Zink)	Dyspepsie, Erhöhung der alkalischen Phosphatase, Amylase, Lipase	NCP-Kupfer <sup>a</sup> , Kupfer im Urin

<sup>a</sup> Nicht-Coeruloplasmin-gebundenes Kupfer.

<sup>b</sup> Bei präsymptomatischen Patienten auch im Rahmen der Initialtherapie anwendbar.

genommen werden. Die therapeutische Dosis liegt zwischen 900 und 2400 mg/Tag und wird individuell festgelegt. Bei einem Teil der Patienten kommt es initial zu einer Verschlechterung oder zum Neuaufreten einer neurologischen Symptomatik. Diese paradoxe Reaktion wird durch die hohe Kupfermobilisation zu Therapiebeginn erklärt. Im Regelfall sind diese Symptome innerhalb weniger Monate reversibel. Auch werden initial gelegentlich Hypersensitivitätsreaktionen mit Entwicklung eines Exanthems und Fieber beobachtet. Kurzfristiges Aussetzen der Behandlung und erneutes Wiedereinschleichen behebt die Symptomatik in den meisten Fällen. Nur gelegentlich benötigt man kurzfristig lokal oder systemisch Kortikosteroide vor erneuter Aufnahme der D-Penicillamintherapie.

Während der Therapie kommt es zu einer Besserung der klinischen Symptomatik. Zunächst gehen die Bauchschmerzen zurück, der Kayser-Fleischer-Kornealring bläst ab und verschwindet bei 60% der Patienten. Ein Rückgang der Hepato- und Splenomegalie ist nur bei 20% zu erwarten. Die Leberzirrhose und ihre Komplikationen bleiben meist bestehen. Die neurologischen Störungen bessern sich, allerdings bleiben Restveränderungen bei 30–50% der Patienten. Schwere neurologische Ausfälle sind auf Grund von Nervenzelluntergängen irreversibel.

Auch zur Therapiekontrolle werden die Parameter des Kupferstoffwechsels herangezogen. Am aussagekräftigsten ist die Bestimmung der Kupferausscheidung im 24-h-Urin nach 2-tägiger Medikamentenpause bei Therapie mit Kupferchelatbildnern. Gewünscht ist ein Wert von unter 100 µg/Tag. Die berechnete freie Kupferkonzentration im Blut soll unter 10 µg/dl betragen.

Unter langdauernder D-Penicillaminbehandlung kommt es bei ca. 20% der Patienten zu Nebenwirkungen. Dazu gehört das Auftreten von Autoimmunphänomenen. Häufig findet sich eine tubuläre Nephropathie mit Proteinurie und Nachweis von antinukleären Anti-

körpern (ANA). Selten beobachtet man ein nephritisches Syndrom, einen Lupus erythematoses oder eine Knochenmarkdepression. Erkrankungen des Bindegewebes wie Elastosis perforans oder Pemphigus können ebenfalls auftreten. Diese Nebenwirkungen zwingen zum Umstellen der Therapie.

Trientine ist ebenfalls ein Kupferchelatbildner, dessen Wirkungsmechanismus dem des D-Penicillamin entspricht (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Allerdings ist die Wirkung etwas schwächer, sodass die individuell angepasste Tagesdosis etwas höher liegt (1200–2700 mg; s. Tabelle 10.1-1).

Das Medikament wird 3-mal pro Tag, jeweils 1 h vor den Mahlzeiten gegeben. Bis auf eine ganz selten beobachtete Eisenmangelanämie sind bis heute keine Nebenwirkungen beschrieben worden.

Als weitere Möglichkeit können orale Zinkpräparate therapeutisch eingesetzt werden (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Bevorzugt sollten Zinksalze wie Zinksulfat oder Zinkacetatpräparate zur Anwendung gelangen. Zink-Aminosäure-Verbindungen sind weniger wirksam.

Die Tagesdosis sollte auf drei Einzeldosen mit jeweils 45–50 mg elementarem Zink verteilt werden. Die Einnahme ist ca. 1 h vor den Mahlzeiten einzuplanen. Eine gleichzeitige Gabe mit Kupferchelatoren ist umstritten, da eine Wirkungsneutralisation befürchtet wird. Zink induziert die Metallothioneinsynthese, vornehmlich im Dünndarm. Dadurch wird Kupfer in der Mukosazelle zurückgehalten und eine negative Kupferbilanz induziert. Zudem wird in den Organen gespeichertes Kupfer in einer unschädlichen Form komplexiert. Zur Therapiekontrolle dient die zurückgehende Kupferausscheidung im Urin (auf <100 µg/Tag) bei gleichzeitig erhöhter Zinkausscheidung. Die volle Wirksamkeit ist erst nach 3 Monaten erreicht. Da sich die klinische Symptomatik ähnlich bessert wie während der Therapie mit D-Penicillamin und bis auf dyspeptische Beschwerden keine schwerwiegenden Ne-

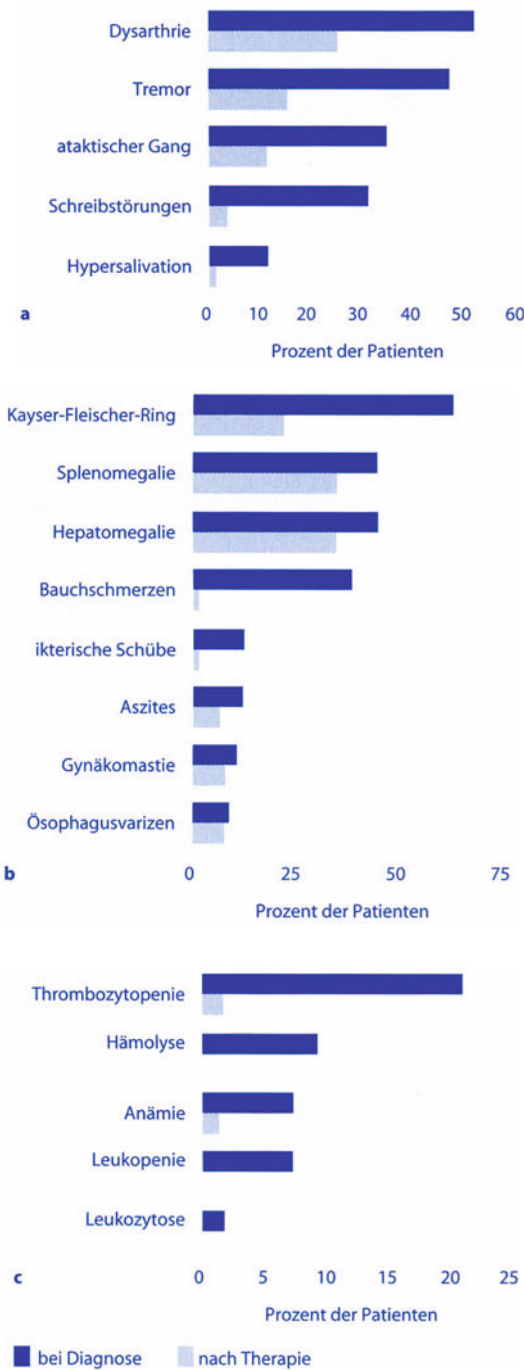


Abb. 10.1-5. Besserung der klinischen Symptomatik nach Behandlung mit D-Penicillamin. a Neurologische Symptomatik, b abdominelle und sonstige Befunde, c hämatologische Veränderungen

benwirkungen auftreten, ist Zink besonders für die Erhaltungstherapie einzusetzen. Die Wirkung ist allerdings schwächer als bei Kupferchelatlignern und setzt später ein, sodass Zink zur raschen Entkupferung weniger geeignet ist. Bei asymptomatischen Patienten ist Zink auch als Initialtherapie zu empfehlen. Wenn geplant ist, einen Patienten von einem Kupferchelatlignern auf Zink umzusetzen, sollten beide Präparate über einen Zeitraum von 3 Monaten getrennt voneinander gegeben werden, z. B. Zink jeweils 1 h vor und D-Penicillamin/Trientine jeweils 1 h nach den Mahlzeiten.

Bei akut/fulminant verlaufendem Morbus Wilson oder bei fortgeschrittener Leberzirrhose mit zunehmender Leberfunktionsstörung besteht heute die Möglichkeit der Lebertransplantation (höchster international anerkannter Evidenzgrad). Nach orthotoper Lebertransplantation ist der metabolische Defekt behoben und die Krankheit phänotypisch geheilt. Eine kupferenspeichernde Therapie ist nicht mehr erforderlich. In Einzelfällen wurde auch eine deutliche Besserung der neurologischen Störungen beobachtet. In der Situation des drohenden Leberversagens ist dieser Eingriff lebensrettend und mit kurativem Ansatz.

Wenn die zur Verfügung stehenden therapeutischen Möglichkeiten bei Morbus Wilson von den Kupferchelatlignern über Zink bis hin zur Lebertransplantation ausgeschöpft werden, kann den Patienten heute eine normale Lebenserwartung ermöglicht werden (Abb. 10.1-6).

Die Diät hat bei M. Wilson nur einen ergänzenden Effekt und kann die medikamentöse Therapie keinesfalls ersetzen. Die Empfehlungen beschränken sich auf die Vermeidung von besonders kupferreichen Nahrungsmitteln. Dazu gehören Innereien, Schalentiere,

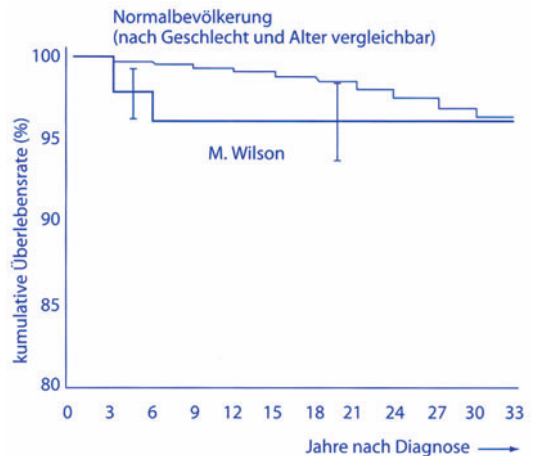


Abb. 10.1-6. Überlebensrate von 51 behandelten M.-Wilson-Patienten im Vergleich zu einer nach Alter und Geschlecht angepassten Normalbevölkerungsgruppe

Kakao, Schokolade, Nüsse, Rosinen und Pilze (allgemeine Praxis ohne entsprechende Evidenz).

Entscheidend in der Therapie des M. Wilson ist die konsequente und lebenslange Einnahme der Medikamente. Wird die Behandlung unterbrochen, muss mit dem Auftreten eines akuten Leberversagens innerhalb von Wochen bis zu zwei Jahren gerechnet werden. Auch sollten zusätzliche Schädigungen der Leber vermieden werden, wie z. B. übermäßiger Alkoholkonsum. Zu empfehlen sind Impfungen gegen Hepatitis A und B, da mit einer zusätzlichen Einschränkung der Leberfunktion gerechnet werden muss (allgemeine Praxis ohne entsprechende Evidenz).

#### Evidenz der Therapieempfehlungen

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Hämochromatose</b>		
Aderlasstherapie	III, IV	A
Deferoxamintherapie	IV	A
Eisenarme Diät	IV	C
<b>Morbus Wilson</b>		
D-Penicillamin	IV	A
Trientine	IV	A
Zink	IV	A
Kupferarme Diät	IV	C

#### LITERATUR

- Brewer GJ, Yuzbasiyan-Gurkan V (1992) Wilson disease. *Medicine* 71: 139–164
- Feder JN, Gnirke A, Thomas W et al. (1996) A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis. *Nat Genet* 13: 399–408
- Gehrke S, Stremmel W (1999) Molekulargenetische Diagnostik bei Hämochromatose. *Dtsch Med Wochenschr* 124: 431–432
- Niederau C, Fischer R, Pürschel A, Stremmel W, Häussinger D, Strohmeyer G (1996) Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 110: 1107–1119
- Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G (1985) Survival and causes of death in cirrhotic and noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 313: 1256–1262
- Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I (1994) Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 19: 583–587
- Smolarek C, Stremmel W (1999) Therapie des Morbus Wilson. *Z Gastroenterol* 4: 293–300
- Stremmel W, Kley HK, Krüskemper HL, Strohmeyer G (1985) Differing abnormalities in estrogen/androgen and insulin metabolism in idiopathic hemochromatosis versus alcoholic liver disease. *Sem Liver Dis* 5: 84–92
- Stremmel W, Niederau C, Strohmeyer G (1993) Therapie der Hämochromatose. *Dtsch Med Wochenschr* 118: 267–269
- Stremmel W, Meyerrose W, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G (1991) Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 115: 720–726

## 10.2

### Akute und chronische infektiöse Hepatitiden

GUIDO GERKEN UND CHRISTOPH JOCHUM

Die infektiöse Hepatitis ist eine systemische, hepatotrope Infektion durch Viren, Bakterien oder Protozoen. Gelingt die Überwindung der akuten Infektion nicht vollständig, geht die Hepatitis in eine chronische Erkrankung über, an deren Ende die Leberzirrhose mit ihren Komplikationen oder ein Leberzellkarzinom stehen kann.

#### 10.2.1

##### Akute Hepatitis

Bei der akuten Hepatitis handelt es sich um eine zeitlich begrenzte systemische Infektion, die überwiegend die Leber betrifft. Sie ist charakterisiert durch einen Untergang von Leberzellen, der an einer Erhöhung der Transaminasen sichtbar wird. Histologisch sieht man neben der Leberzellnekrose ein mehr oder weniger ausgeprägtes Infiltrat mit Entzündungszellen. Die häufigste Ursache einer akuten Hepatitis ist eine virale Infektion. Dabei kommen Hepatitis A und B am häufigsten vor; Hepatitis C und E sind seltener. Weitere Erreger können Herpesviren, das Epstein-Barr-Virus und Coxsackie-Viren sein. Neben Viren können auch Bakterien eine akute Hepatitis auslösen. Die folgende Übersicht zeigt die möglichen Erreger einer akuten Hepatitis.

#### Ursachen einer akuten, infektiösen Hepatitis

- Viren:
  - Hepatitisviren (A, B, C, D, E) und TTV
  - Herpes simplex (HSV I und III)
  - Epstein-Barr-Virus (EBV)
  - Zytomegalievirus (CMV)
  - Gelbfieber
  - Varizellavirus
  - Masernvirus
  - Rubellaviren
  - Paramyxoviren
  - Lassa-, Marburg- und Ebola-Virus
  - Rift-Valley-Fieber, Denguevirus
- Bakterien:
  - *Listeria monocytogenes*
  - Leptospirose
  - *Brucella* species
  - *Treponema pallidum*
  - *Salmonellen* und *Campylobacter*
  - *Coxiella burnetii*
- Parasiten:
  - *Leishmania donovani* (Kala-Azar)
  - *Trypanosoma cruzi* (Chagas-Krankheit)
  - Malaria
  - *Ascaris lumbricoides*



## Hepatitis A

**Epidemiologie und Pathogenese.** Das Hepatitis-A-Virus (HAV) ist ein weltweit vorkommendes Virus. Es gehört zur Gruppe der Picornaviren und wird auch als Endovirus 72 bezeichnet. Das Viron besitzt eine 8 kb lange Plusstrang-RNA mit einem kovalent gebundenen Protein am 5'-Ende. Es existiert nur ein einziger Serotyp.

Die Infektion erfolgt meist fäkal-oral durch kontaminiertes Wasser oder Nahrungsmittel wie Muscheln oder roher Fisch. In seltenen Fällen ist auch eine parenterale Übertragung möglich. Dementsprechend häufig ist die Infektion in Gegenden mit niedrigen sanitären und hygienischen Standards. In Deutschland haben etwa 50% der Erwachsenen eine Hepatitis-A-Infektion durchgemacht. In der Kriegs- und Nachkriegszeit war die Hepatitis A sehr häufig. In den Entwicklungsländern ist die Durchseuchung hoch. Hier wird die Infektion meist schon in der Kindheit erworben und verläuft in der Mehrheit der Fälle asymptomatisch. In den Vereinigten Staaten erkranken jährlich etwa 32.000 Menschen neu an einer Hepatitis A. Niedriger sozialer Status und Unterbringung in Gemeinschaftsunterkünften sind Risikofaktoren für eine Infektion mit Hepatitis A. Sexuelle Übertragung ist selten und an gewisse Sexualpraktiken (Anal-Oral-Sex) gebunden.

Nach Aufnahme gelangt das Virus nach kurzer Virämie in die Leber. Die Virusvermehrung in den Leberzellen bewirkt keine Zellschädigung, diese wird vor allem durch zytotoxische T-Zellen ausgelöst. Die Virusausscheidung erfolgt via Gallenwege und über den Stuhl.

**Klinischer Verlauf.** Die Hepatitis A ist eine Erkrankung variabler Symptomatik. Der Erkrankung kann völlig symptomlos, anikterisch mit nur leichten Allgemeinsymptomen oder ikterisch, in seltenen Fällen sogar fulminant bis zum Leberversagen verlaufen. Dabei verläuft die Infektion meist schwerer, wenn sie in höherem Lebensalter erworben wird. Nach einer Inkubationszeit von 3–6 Wochen (im Mittel 32 Tage) kommt es üblicherweise zu einer wenige Tage andauernden Prodromalperiode. Diese ist durch allgemeines Krankheitsgefühl (Schwäche, leichte Ermüdbarkeit und Fieber) und Appetitlosigkeit gekennzeichnet. Die Appetitlosigkeit kann von Geschmacks- oder seltener Geruchsstörungen begleitet sein. Eine Aversion gegen gebratene und fette Speisen und gegen Zigaretten ist häufig. Übelkeit und Erbrechen können auftreten. Epigastrische Beschwerden oder Schmerzen im rechten Oberbauch sind häufig. Durchfall oder Verstopfung können auftreten. Kopfschmerzen treten in 20–60%, Gelenksbeschwerden in 10–30% auf. Vorübergehend kann ein makulopapulöses „masernähnliches“ Exanthem auftreten. Hepatosplenomegalie tritt in etwa 10% der Fälle auf.

Während der Prodromalphase kommt es zu einem raschen Anstieg der Transaminasen, deren Maximum beim Beginn des Ikterus erreicht wird. Die Werte sind dabei charakteristischerweise sehr hoch, oft >1000 U/l. Nach der Prodromalphase kommt es zur ikterischen Phase. Der Urin färbt sich dunkel, der Stuhl wird hell, „lehmfarben“. Nach Auftreten des Ikterus bessern sich die Prodromalsymptome rasch. Wiederkehrender Appetit und Verschwinden der Übelkeit zeigen die Heilung der Erkrankung an. Der Ikterus hält etwa zwei bis drei Wochen an. In den meisten Fällen kommt es nach etwa 4 Wochen zu einer kompletten klinischen und biochemischen Ausheilung.

Bei einer Reihe der Patienten können Müdigkeit und Schwäche für Wochen und Monate bestehen bleiben und von einer Depression begleitet sein (sog. Posthepatitissyndrom).

In etwa 5% der Fälle kann es zu einer cholestatischen Hepatitis kommen. Der Ikterus ist hier stärker und länger andauernd, oft verbunden mit einem deutlichen Juckreiz. Die alkalische Phosphatase ist stärker erhöht und die Prothrombinzeit kann verlängert sein.

Selten nimmt eine Hepatitis A einen fulminanten Verlauf mit akutem Leberversagen. Dies ist vor allem dann der Fall, wenn vorher bereits eine chronische Hepatitis oder eine Leberzirrhose bestanden. In einigen Fällen wurde als Komplikation einer akuten Hepatitis A die Induktion einer autoimmunen Hepatitis oder einer autoimmunen hämolytischen Anämie beobachtet.

**Diagnostik.** Die Diagnose ergibt sich aus dem klinischen Verlauf und dem Nachweis von Antikörpern gegen das HAV vom IgM Typ. Abb. 10.2-1 zeigt den Verlauf einer akuten Hepatitis A und ihre Marker.

**Therapie und Prophylaxe.** Eine spezifische Therapie der Hepatitis A existiert nicht und ist meist auch nicht erforderlich. Symptomatische Maßnahmen wie Flüssigkeitszufuhr und fettarme Diät sind ausreichend. Bei cholestatischen Verlauf kann der oft quälende Juckreiz mit Cholestyramin und einem nicht sedierenden H<sub>1</sub>-Rezeptorenblocker wie Terfenadin behandelt

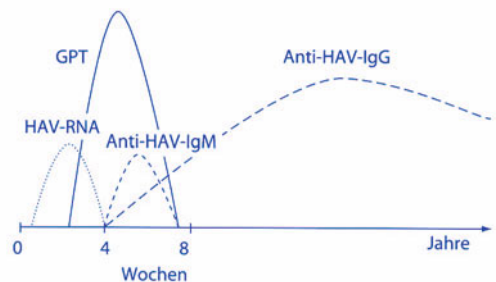


Abb. 10.2-1. Verlauf einer akuten Hepatitis A und ihre Marker

werden. Lokale Maßnahmen, Bäder und Lotionen können ebenfalls hilfreich sein (Evidenzgrad III-IV).

Seit einigen Jahren steht eine wirksame Impfung gegen Hepatitis A aus inaktivierten Viruspartikeln zur Verfügung. Nach einem Monat entwickeln 95% der Erwachsenen HAV-Antikörper. Eine Booster-Impfung nach 6 Monaten ist erforderlich, der Impfschutz dauert wahrscheinlich mindestens 10 Jahre an. Die Impfung sollte bei Risikopersonen wie Heim- und Gefängnisinsassen, Personen, die häufig in die Tropen reisen (Entwicklungshelfer) und Menschen mit einer chronischen Lebererkrankung durchgeführt werden. Die Erkrankung ist meldepflichtig.

**Hepatitis B**

**Virologie und Pathogenese.** Das Hepatitis-B-Virus (HBV) ist ein DNA-Virus aus der Gruppe der Hepadnaviren. Es besteht aus einer Doppelstrang-DNA. Das Genom des Virus wird in vier Genomabschnitte unterschieden: S-Gen, Polymerasegen, Core- und X-Gen. In seiner infektiösen Form wird das HBV auch als Dane-Partikel bezeichnet. Es besteht aus einem Nukleokapsid aus Hepatitis-B-Core-Antigen (HbcAg), in dem sich die DNA und die Polymerase mit der Eigenschaft einer reversen Transkriptase befinden. Umhüllt wird das Kapsid von einer lipidhaltigen Hülle, die das Surface-Antigen (HbsAg) enthält. Abb. 10.2-2 zeigt den schematischen Aufbau des HBV-Virus.

Das HbsAg ist das immunisierende Antigen. Es wird im Zytoplasma der Leberzellen im Überschuss gebildet, sodass es in freier Form im Plasma in großen Mengen vorkommt. Das HbeAg ist ein Bestandteil des Kernproteins und ein wichtiger Marker für die Replikation des Virus und die Infektiosität des Serums. Durch ein Stoppkodon in der Praecore-Region kann das HBeAg verloren gehen, sodass HBe-Minusmutanten entstehen können, die möglicherweise der Immunantwort des Körpers entgehen.

Das HBV ist wie das HAV nicht direkt zytopathogen. Die zelluläre Immunantwort gegen infizierte Zellen führt zum Untergang der Leberzellen.

Die Virus-DNA wird nach Aufnahme über einen noch nicht endgültig geklärten Rezeptormechanismus in den Kern der infizierten Zelle aufgenommen. Dort erfolgt die Replikation des Virus über einen reversen Transkriptionsmechanismus oder eine Integration in das Wirtsgenom. Dies ist im Gegensatz zu Retroviren nicht Voraussetzung für die Replikation des Virus.

**Epidemiologie.** Weltweit gesehen ist die Hepatitis-B-Infektion eine häufige Erkrankung. Geschätzt sind weltweit 300.000.000 Menschen an einer akuten oder chronischen Hepatitis B erkrankt. Das Vorkommen ist regional unterschiedlich. Gebiete mit hoher Endemierate wie Südostasien, Teile Afrikas und Südamerikas weisen eine Trägerrate von 7–20% auf, mittlere Endemiegebiete wie Südosteuropa und Mittlerer Osten haben eine Trägerrate von 2–7%, Gebiete mit niedriger Endemierate wie Westeuropa und Nordamerika weniger als 2%.

Das Virus wird weit überwiegend parenteral durch Inokulation infektiösen Materials übertragen. Als infektiös sind alle Körperflüssigkeiten anzusehen. Je höher der Anteil chronischer Virusträger in der Bevölkerung ist, desto größer ist die Bedeutung der vertikalen Transmission von der Mutter auf das ungeborene Kind. Die Übertragungswahrscheinlichkeit beträgt im dritten Trimenon und unmittelbar vor der Geburt bis zu 80%. Besondere Bedeutung gewinnt dieses Problem durch die Tatsache, dass bis zu 90% der Neugeborenen eine chronische Hepatitis B entwickeln. In Gegenden mit niedriger Durchseuchung hat die vertikale Transmission nicht diese Bedeutung. In diesen Gegenden ist die Hepatitis B eine Infektion von bestimmten Risikogruppen. Tabelle 10.2-1 gibt eine Übersicht über die Prävalenz in den verschiedenen Risikogruppen in der westlichen Hemisphäre.

**Klinischer Verlauf und Diagnostik.** Die Inkubationszeit nach der Infektion beträgt 6 Wochen bis 6 Monate, im Mittel etwa 10 Wochen. Wie bei der Hepatitis A verläuft die Hepatitis B mit einer Prodromalphase und einer ikterischen Phase. Dabei entwickelt nur etwa jeder vierte Patient einen Ikterus. Der Verlauf ist auch

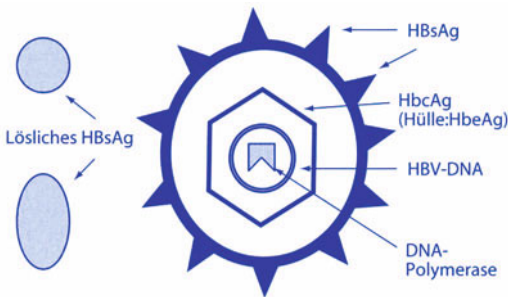
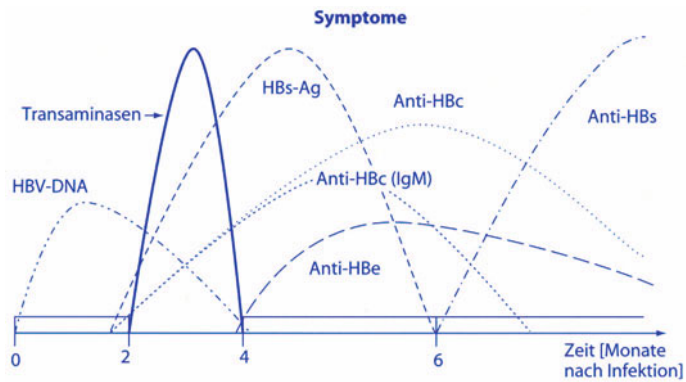


Abb. 10.2-2. Struktur des Hepatitis-B-Virus. Kugeln und Tubuli von HbsAg befinden sich frei im Serum

Tabelle 10.2-1. Prävalenz der Hepatitis B bei Risikogruppen

Risikogruppe	Prävalenz [%]
Drogenabhängige	25–35
Bluttransfusion	> 2
Heterosexueller Kontakt	20–25
Homosexuelle Männer	10–15
Medizinisches Personal	2–3
Hämodialysepatienten	30
Häusliche Kontaktpersonen	5
Kein Risikofaktor bekannt	> 1

Abb. 10.2-3. Verlauf einer akuten Hepatitis B und ihre Marker



hier umso schwerer, je älter der Patient ist. Die Prodromalsymptome entsprechen denen der Hepatitis A, sind häufig jedoch länger andauernd und stärker ausgeprägt. Bei 95% der Patienten wird die Infektion innerhalb eines halben Jahres überwunden, was an einem Nachweis von Anti-HBs-Antikörpern und dem Verschwinden des HBsAg im Blut nachgewiesen werden kann. Abbildung 10.2-3 zeigt den Verlauf der Virusparameter bei einer akuten Hepatitis B. In einigen Fällen können Patienten einen fulminanten Verlauf der Hepatitis B mit einem akuten Leberversagen mit Enzephalopathie, Hirnödemen und Koagulopathie erleiden. Risiken hierfür sind eine vorbestehende chronische Lebererkrankung, ein höheres Lebensalter und/oder eine Mutation des Virus.

**Therapie.** Da die akute Hepatitis B in der Regel einen selbstlimitierenden Verlauf nimmt, ist eine spezifische Therapie gewöhnlich nicht erforderlich. Symptomatische Therapiemaßnahmen reichen im Normalfall aus. Bei einem drohenden akuten Leberversagen kann eine Therapie mit dem Virusstatikum Lamivudine in der Dosis von 100–300 mg täglich eingeleitet werden (Evidenzgrad III). Diese Substanz interagiert mit der viralen DNA-Polymerase und hemmt dadurch die Replikation des Virus. Die Hepatitis B ist meldepflichtig.

**Prophylaxe.** Mit dem gentechnisch hergestellten HBsAg liegt ein wirksamer Impfstoff gegen Hepatitis B vor. Die Impfung sollte nach 4–6 Wochen und 6 Monate nach der ersten Impfung wiederholt werden. Die Effektivität liegt bei 95–99%. Bei einem Anti-HBs-Titer von <10 U/l muss eine Auffrischungsimpfung erfolgen. Zur Postexpositionsprophylaxe nach Exposition mit Hepatitis-B-positivem Material beim Ungeimpften kann eine simultan aktive und passive Impfung eine Infektion verhindern. Von großer Bedeutung sind Impfprogramme von Neugeborenen in den Ländern mit hoher Prävalenz, wie erste Erfolge des nationalen

Impfprogramms in Taiwan zeigen. Eine Impfung kann auch kombiniert zur Hepatitis-A- und -B-Prophylaxe erfolgen.

#### Hepatitis D

Das Hepatitis-Delta-Virus (HDV) ist ein defektes RNA-Virus und benötigt für seine Replikation Hüllproteine des Hepatitis-B-Virus. Somit kann eine Hepatitis D nur auftreten, wenn bereits eine Hepatitis B vorliegt oder beide Viren gleichzeitig übertragen werden. Das HDV wird wie das HBV parenteral übertragen. Die Hepatitis D ist besonders im Vorderen Orient, in Süditalien und in Zentralafrika verbreitet, in Mitteleuropa sind vor allem Drogenabhängige betroffen. Das HDV ist wahrscheinlich direkt zytopathogen. Eine Simultaninfektion führt in der Regel zur akuten Hepatitis mit Ikterus mit spontaner Ausheilung, gelegentlich auch zu schweren oder sogar fulminanten Verläufen mit akutem Leberversagen. Eine Superinfektion eines HbsAg-Trägers mit dem Deltavirus führt zu beschleunigter Zirrhoseentstehung. Die Therapie auch der Deltahepatitis ist symptomatisch, eine spezifische virusstatische Therapie existiert nicht. Bei fulminantem Verlauf kann nur eine Lebertransplantation den Patienten retten.

#### Hepatitis C

**Virologie und Pathogenese.** Das erst 1989 entdeckte Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein einsträngiges RNA-Virus und gehört in die Gruppe der Flaviviridae. Das Virus besitzt eine hohe genetische Variabilität mit mehr als 10 mittlerweile identifizierten Genotypen, die teilweise noch in Subtypen unterteilt sind. Klinische Bedeutung haben jedoch nur die Genotypen I und III. Das HCV ist wahrscheinlich nicht direkt zytopathisch. In der Pathogenese spielt das Immunsystem eine entscheidende Rolle. Entscheidend ist die zytotoxische T-Zell-Antwort, die humorale Abwehr ist hier eher unbedeutend.

**Epidemiologie.** Das HCV wird parenteral vor allem durch Blutkontakt übertragen. Zwar lässt sich das Virus auch in anderen Körperflüssigkeiten nachweisen, jedoch spielt dies für die Übertragung meist keine Rolle. Insbesondere scheinen große Mengen an Virusmaterial für eine Infektion erforderlich zu sein. So sind heutzutage eine Bluttransfusion in der Anamnese oder der i.v.-Drogenabusus Hauptursachen für die Übertragung. Dennoch sind zwischen 20 und 40% der Übertragungswege ungeklärt. Der sexuelle Kontakt besonders bei monogamen Partnerbeziehungen scheint nur ein geringes Übertragungsrisiko zu haben. Bei immunkompetenten Müttern scheint eine vertikale Transmission intrauterin nicht von Bedeutung zu sein. Wenn eine Übertragung erfolgt, dann vor allem perinatal. Muttermilch selbst ist wahrscheinlich nicht infektiös, eher das Saugen bei eventuellen Verletzungen in der Basis der Brustdrüse.

**Symptomatik und Verlauf.** Die Inkubationszeit nach Infektion beträgt etwa 2–16 Wochen. Die akute Hepatitis C zeigt im größten Teil der Fälle einen asymptomatischen oder milden Verlauf. Ein fulminanter Verlauf ist extrem selten, wenn kein Kofaktor wie eine vorbestehende chronische Lebererkrankung vorliegt. Im Prinzip zeigt eine akute Hepatitis C, wenn sie auftritt, die gleichen Symptome wie eine akute Hepatitis A oder B. Die Angaben darüber, zu welchem Prozentsatz eine akute Hepatitis C in eine chronische Hepatitis übergeht, schwanken zwischen 50 und 85%. Einflussfaktoren können Übertragungsweg, Menge des inokulierten Virus und Wirtsfaktoren wie Alter, genetisches Profil und Immunkompetenz sein.

**Diagnostik.** Die akute Hepatitis C wird durch den Nachweis von Virus-RNA im Blut nach Exposition gesichert. Anti-HCV-Antikörper treten kurz danach auf. Bei Patienten mit Verdacht auf eine chronische Hepatitis C sollte ein Anti-HCV-Test im ELISA und ein Bestätigungstest im Immunoblot erfolgen. Sind beide positiv, sichert der Nachweis von Virus-RNA die Diagnose einer aktiven Infektion.

**Therapie und Prophylaxe.** Auf Grund der hohen Rate an Chronifizierung einer akuten Hepatitis C ist hier eine spezifische Therapie indiziert. Dabei zeigen Studien, dass eine Therapie mit  $\alpha$ -Interferon in der akuten Infektion ein höheres Ansprechen zeigt als in der chronischen Hepatitis C. Bei Patienten mit akuter Hepatitis C sollte eine Therapie mit  $\alpha$ -Interferon mit mindestens 5–6 Mio. IE 3-mal pro Woche für 24 Wochen erfolgen. Neuere Studien zeigen, dass mit einer höheren Dosis (10 Mio. IE täglich über 6 Wochen) ein Ansprechen von über 90% erreicht werden kann (Evidenzgrad II-b).

Ein Impfstoff gegen Hepatitis C liegt noch nicht vor. Bei Patienten mit Blutkontakt mit HCV-infiziertem Blut sollten in wöchentlichen Abständen Transaminasen und Virus-RNA bestimmt werden. Zeigen eine Transaminasenerhöhung und ein positiver RNA-Nachweis eine akute Infektion an, sollte eine antivirale Therapie eingeleitet werden, wenn keine Kontraindikationen einer Interferontherapie bestehen.

### Hepatitis E

Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist ein einsträngiges RNA-Virus ohne Hülle. Es wurde als Erreger epidemisch auftretender Hepatitiden in Indien, Afrika, Mexiko und Südamerika, China und Teilen der ehemaligen Sowjetunion identifiziert. Die Übertragung erfolgt enteral durch kontaminiertes Wasser oder Nahrung. Die Inkubationszeit beträgt 2–9, im Mittel 6 Wochen. Die Diagnose wird durch den Nachweis von Anti-HEV-Antikörpern vom IgG und IgM-Typ gesichert. Die Symptomatik und der Verlauf gleichen der Hepatitis A. Chronische Verläufe sind nicht beschrieben worden. Fulminante Verläufe sind selten, die Mortalität beträgt 0,5–3%. Eine Ausnahme stellen Schwangere im dritten Trimenon dar. Hier beträgt die Mortalität etwa 20%. Eine spezifische Therapie existiert nicht und ist in der Regel auch nicht erforderlich. Ein Impfstoff ist nicht verfügbar.

### Andere hepatotrope Viren: Hepatitis F, G und TTV

Drei weitere Hepatitisviren sind beschrieben worden. Beim Hepatitis-F-Virus konnte die Existenz bisher nicht gesichert werden; für das Hepatitis-G-Virus, ein dem HCV ähnlichen Virus ist der Zusammenhang mit einer akuten oder chronischen Hepatitis bisher ohne klinische Bedeutung. Auch das kürzlich beschriebenen „transfusion transmitted virus“ (TTV) spielt keine Rolle als Erreger einer akuten Virushepatitis.

### Andere systemische Virusinfektionen als Ursache einer akuten Hepatitis

**Gelbfieber.** Gelbfieber ist eine tropische Virusinfektion durch ein Arbovirus, das durch Biss infizierter Moskitos übertragen wird. Die Inkubationszeit beträgt 3–6 Tage. Der überwiegende Teil der Infektionen verläuft wahrscheinlich mild und ohne Ikterus. Beim schweren Verlauf bricht die Krankheit mit Schüttelfrost und Fieber, Kopf- und Rückenschmerzen, Erbrechen und Schwäche aus. Der Blutdruck fällt bei relativer Bradykardie, Hämorrhagien, Ikterus und Albuminurie treten auf. Abhängig vom Leberzerfall kommt es zu Gerinnungsstörungen. Bei tödlichem Verlauf fallen die Serumcholesterinwerte. Der Tod im Delirium mit Progredienz zum Koma kann innerhalb von 9 Tagen auftreten. Bei fallenden Körpertemperaturen erholt sich der Patient schnell und vollständig, lebenslange

Immunität folgt. Chronische Verläufe sind nicht bekannt.

Bei Reisen in tropische Länder mit Gelbfiebertisiko ist eine Impfung vorgeschrieben, die in Deutschland durch autorisierte Impfstellen mit einem Lebendimpfstoff durchgeführt wird. Die Effektivität beträgt 100%. Nach zehn Tagen besteht ein ausreichender Impfschutz, der zehn Jahre anhält.

**Epstein-Barr-Virus.** Das Epstein-Barr-Virus (EBV) gehört in die Gruppe der Herpesviren (Herpesvirus IV). Es ist der Erreger der infektiösen Mononukleose (Pfeiffer-Drüsenfieber). Die Übertragung erfolgt durch engen Körperkontakt, weswegen vorzugsweise Jugendliche und junge Erwachsene betroffen sind („kissing disease“). Das Virus befällt Zellen des retikuloendothelialen Systems. Die akute Infektion kann eine virale Hepatitis imitieren. 50% der Patienten entwickeln einen Ikterus, 80% eine Transaminasenerhöhung bis auf das 20fache der Norm. Die Diagnose wird durch den Nachweis von IgM-Antikörpern gegen das Virus gesichert. Sonographisch fällt eine Hepatosplenomegalie nicht selten mit dem so genannten „Kissing-Phänomen“ (Leber und Milz berühren sich) auf. Eine spezifische Therapie gibt es nicht. Eine stationäre Überwachung kann bei extremer Splenomegalie mit Gefahr der Milzruptur oder schwerem Verlauf indiziert sein. Fulminante Verläufe sind allerdings selten. Eine chronische Hepatitis durch EBV ist unwahrscheinlich.

**Herpes simplex (HSV I und III).** Eine generalisierte Herpesinfektion bei Kindern kann mit einer Herpeshepatitis vergesellschaftet sein. Sie tritt vor allem bei Kindern auf, bei Erwachsenen ist sie selten und betrifft dann meist Patienten mit einem Immundefekt oder unter Immunsuppression. Bei der Herpeshepatitis können die typischen mukokutanen Läsionen fehlen. Die Erkrankung beginnt mit Fieber, allgemeinem Krankheitsgefühl, starker Erhöhung der Transaminasen und Leukopenie. Ein Ikterus fehlt meist. Ein fulminantes Leberversagen mit schwerer Gerinnungsstörung kann sich entwickeln. Dies kann auch immunkompetente Patienten betreffen und wurde als Komplikation eines Herpes genitalis und bei Schwangeren gesehen. Die Therapie besteht in hochdosierter intravenöser Gabe von Aciclovir (30 mg/kg/Tag in 3 Dosen). Die Letalität des fulminanten Leberversagens beträgt trotzdem 90%.

**Zytomegalievirus (CMV).** Das Zytomegalievirus gehört zur Familie der Herpesviren und kann in der EBV-Infektion ähnliches Krankheitsbild hervorrufen. Lymphadenopathie und Pharyngitis fehlen jedoch zumeist. Klinisch kann die CMV-Infektion das Bild einer Hepatitis A, B oder C imitieren. Es kommt zum Anstieg

der Transaminasen und der alkalischen Phosphatase. Fieber und allgemeines Krankheitsgefühl bestimmen das Prodromalstadium, das Fieber geht jedoch mit dem Ikterus nicht zurück. Der Ikterus hält zwischen 2 Wochen und 3 Monaten an. Histologisch findet man dann häufig eine granulomatöse Hepatitis. Die Diagnose wird durch Nachweis des pp65-Antigens in peripheren Leukozyten bzw. durch eine CMV-DNA PCR im Serum gestellt. In der Leberbiopsie lässt sich das Antigen immunhistochemisch nachweisen. Bei Gesunden verläuft die Erkrankung meist milde. Bei Immunsupprimierten ist die Hepatitis meist eine Manifestation einer generalisierten Erkrankung. Bei HIV-Patienten kann sich eine chronische Infektion mit sklerosierender Cholangitis und Papillenstenose entwickeln.

Die Therapie besteht aus Ganciclovir i.v. (10 mg/kg/Tag); in Fällen der Resistenzentwicklung kommt Foscarnet (180–200 mg/kg/Tag) in Frage.

**Sonstige.** Sporadisch sind Einzelfälle von fulminanten Hepatitiden durch *Coxsackie-B-Virus* und *Adenoviren* beschrieben worden. *Varizellen* können im Erwachsenenalter eine Hepatitis hervorrufen. Eine Erstinfektion mit *Masern* im Erwachsenenalter geht in 90% der Fälle mit einer Leberbeteiligung einher, 5% verlaufen ikterisch. Fulminante Verläufe kommen hier nicht vor. *Röteln* können das Bild einer akuten Hepatitis C imitieren. *Paramyxoviren* können Erreger von schweren sporadischen Hepatitiden sein.

*Rift-Valley-Fieber*, *Denguefieber* und andere Erreger des *hämorrhagischen Fiebers* können eine seltene Ursache einer fulminanten Hepatitis sein. An sie sollte bei Patienten, die aus Endemiegebieten eingereist sind, gedacht werden.

Das *Lassa-Fieber* ist ein Arenavirus, es wird durch Nagetiere übertragen und ist im tropischen Westafrika endemisch. Histologisch findet man in der Leber sog. „Bridging-Nekrosen“. Die Diagnose stützt sich auf den Nachweis von IgM-Antikörpern ab dem fünften Erkrankungstag. Trotz des Einsatzes von Ribavirin ist die Letalität hoch.

*Marburg-* und *Ebola-Virus* sind Viren, die in kleinen Epidemien in Süd- und Zentralafrika auftreten. Nach einer Inkubationszeit von 4–7 Tagen treten Allgemeinsymptome, Hautausschlag und Hämorrhagie auf. Neben einem Leberzerfall treten zentralnervöse Symptome auf. Die Letalität ist extrem hoch. Die Körperflüssigkeiten der Betroffenen sind ebenso wie beim Lassa-Fieber als hochinfektiös anzusehen.

#### **Bakterielle Hepatitis**

**Listeriose.** *Listeria monocytogenes* ist ein sporenloses, aerob wachsendes, kokkoides, grampositives Stäbchenbakterium. Es ist relativ widerstandsfähig und in der Natur weit verbreitet. Die Infektion mit diesen

Bakterien verläuft meist inapparent. Gefährdet sind vor allem immunsupprimierte Patienten und Schwangere. Üblicherweise entsteht ein septisches Krankheitsbild mit Fieber, Meningitis und Pneumonie. Die Erkrankung kann sich auch als akute Hepatitis manifestieren. Die Transaminasen können hier bis über 5000 ansteigen. Die Diagnose wird durch Nachweis der Bakterien aus dem Blut oder aus dem Liquor gesichert. Bei rechtzeitiger antibiotischer Therapie, bestehend aus Ampicillin kombiniert mit einem Aminoglykosid, ist die Prognose der Erkrankung gut.

**Leptospirose.** Die Leptospiren sind Spirochäten, die streng aerob wachsen. Sie verursachen beim Menschen Zoonanthroposen. Die für den Menschen pathogenen Keime werden in der Gattung *Leptospira interrogans* zusammengefasst. Bekanntester und gefährlichster Vertreter ist *Leptospira icterohaemorrhagiae*, der Erreger des Morbus Weil. Erregerreservoir der Leptospiren sind warmblütige Tiere, wie Ratten (*M. Weil*), Hunde (Kanikolafieber), Schweine (Schweinezüchterkrankheit) und Rinder. Die Infektion erfolgt durch kleine Hautdefekte bei Kontakt mit infizierten Tieren oder deren Ausscheidungen. Nach 5–14 Tagen Inkubationszeit beginnt meist mit hohem Fieber und Schüttelfrost aus vollem Wohlbefinden die septische Phase der Erkrankung, die 3–8 Tage andauert. Myalgien, Konjunktivitis, Episkleritis und ein Meningismus sind weitere Symptome. Gelegentlich lassen Exantheme, Hypotonie und Bradykardie an Typhus denken. Nach einem kurzen afebrilen Intervall tritt die Erkrankung dann in die Phase der Organmanifestation mit Nierenschädigung, Leberbeteiligung und seröser Meningitis. Der Morbus Weil verläuft dabei fast immer ikterisch, Die anderen Leptospirosen haben in der Regel einen günstigeren Verlauf. Die Letalität beim Morbus Weil beträgt unbehandelt bis zu 25%. Die Diagnose kann durch kulturellen Erregernachweis in der 1. Phase der Erkrankung aus Blut und Urin oder durch Nachweis spezifischer Antikörper aus dem Patientenserum in der 2. Phase der Erkrankung gestellt werden. Die Therapie besteht aus Penicillin G (5–10 Mio. IE/Tag i.v.) oder alternativ Doxycyclin (200 mg/Tag p.o.). Wichtig ist die möglichst frühe Gabe der Antibiotika, da in der Phase der Organmanifestation die Erreger nur noch schlecht zugänglich sind. Die Erkrankung und der Tod sind in Deutschland meldepflichtig. Wichtigste Prophylaxen sind eine ausreichende Hygiene in Ställen, die Rattenbekämpfung und der hygienische Umgang mit potentiell infektiösen Tieren.

**Brucellose.** Bakterien der Gattung *Brucella*, ein gramnegatives Stäbchen, können eine Beteiligung der Leber im Sinne einer akuten Hepatitis oder von Leberabszessen hervorrufen. Es handelt sich bei den Brucellosen

um Zoonosen, die durch ein charakteristisches tierisches Reservoir gekennzeichnet sind. Schafe und Ziegen sind die Überträger des Maltafiebers (*Brucella melitensis*), Rinder die des Morbus Bang (*Brucella abortus*) und Schweine, Hasen und Rentiere die der *Brucella suis*. Nach einer Inkubationszeit von 1–3 Wochen beginnt die Erkrankung schleichend mit Fieber, das nach wenigen Tagen wieder abklingt. Solche Fieberattacken wiederholen sich häufig und können unbehandelt über Jahre immer wieder auftreten. Leber und Milz sind in der Regel vergrößert. Das Maltafieber neigt zu schwereren Verläufen, während es bei der *Brucella suis* nicht selten zu Leberabszessen kommt. Histologisch findet man in der Leber häufig Granulome. Die Diagnose kann durch kulturellen Erregernachweis aus Blut, Abszessflüssigkeit oder Exsudaten oder durch Antikörpernachweis aus dem Serum gestellt werden. Die Therapie besteht aus Doxycyclin kombiniert mit Streptomycin oder Rifampicin. Die Erkrankung ist meldepflichtig.

**Andere bakterielle Hepatitiden.** Die Syphilis geht in bis zu 50% mit einer hepatischen Beteiligung einher. Besonders in der sekundären Syphilis ist die Beteiligung der Leber häufig. Ein Icterus tritt in bis zu 12% der Fälle auf. Die Therapie besteht aus hochdosierten Penicillin G.

Bei einer generalisierten Infektion mit *Campylobacter jejuni* kann eine akute Hepatitis mit bis zu 50facher Erhöhung der Transaminasen auftreten. Die Therapie besteht aus Ciprofloxacin oder einem Makrolidantibiotikum. Eine akute Hepatitis kann ebenfalls eine Komplikation einer Infektion mit Bakterien der Gattung *Salmonella* sein. Die Inzidenz der Salmonellenhepatitis schwankt zwischen 1 und 26%. Eine hepatische Beteiligung einer Salmonelleninfektion sollte antibiotisch behandelt werden. Ciprofloxacin ist auch hier Mittel der 1. Wahl, alternativ kann Ampicillin eingesetzt werden.

#### Parasiten

Einige Parasitosen können mit einer hepatischen Beteiligung einhergehen. *Leishmania donovani*, der Erreger der viszeralen *Leishmaniose* (Kala-Azar), ist ein Protozoon und wird durch Mückenweibchen der Gattung *Phlebotomus* oder *Lutzomyia* übertragen. Die Leishmanien breiten sich im retikuloendothelialen System aus und regen dieses zur Proliferation an. Es kommt zu einer deutlichen Splenomegalie. Zur Behandlung werden Antimonverbindungen und Pentamine eingesetzt.

*Trypanosoma cruzi* ist ein Protozoon, das durch südamerikanische Raubwanzen übertragen wird und Erreger der *Chagas-Krankheit* ist, die im akuten Stadium häufig das Bild einer akuten Hepatitis mit Hepa-

tosplenomegalie erwecken kann. Die Diagnose lässt sich in der akuten Phase der Infektion durch mikroskopischen Erregernachweis, in der chronischen Phase durch serologische Tests nachweisen. Die Therapie sollte möglichst früh mit Nifurtimox oder Benznidazol erfolgen.

Die *Malaria* wird durch die Plasmodien der Gattung *Falciparum vivax*, ovale und quartana übertragen. Die ungeschlechtliche Vermehrung der Sporozoitien findet in den Leberzellen statt, deren Zerfall eine milde Hepatitis auslösen kann. Bei der Tertian- und der Quartanaform der Malaria verbleiben die Sporozoitien in der Leber, sodass hier eine Nachbehandlung mit Primaquinphosphat erforderlich ist.

### 10.2.2

#### Chronische infektiöse Hepatitis

Die Infektionen mit Hepatitis-B-, -D- und Hepatitis-C-Virus können eine chronische Hepatitis mit einem variablen klinischen Erscheinungsbild verursachen. Es reicht vom asymptomatischen Trägerstatus bis zum Vollbild einer Leberzirrhose mit ihren folgenden Komplikationen, einschließlich der Entstehung eines primären Leberzellkarzinoms. Zur Behandlung stehen heute im Wesentlichen Immunmodulatoren wie Interferone und antivirale Chemotherapeutika wie Lamivudine und Ribavirin zur Verfügung. Dennoch bleibt die chronische Hepatitis bei geschätzt weltweit mehr als 500 Mio. Virusträgern bis auf weiteres ein ernstes medizinisches Problem.

#### Hepatitis B

Etwa 10–15% der akuten Hepatitis-B-Infektionen gehen in eine chronische Hepatitis B über. Das Risiko ist umso größer, je früher die Infektion erworben wird, und es steigt im Alter wieder an. So entwickeln ca. 90% der Patienten mit perinatal erworbener Hepatitis B eine chronische Hepatitis B. Die Infektion mit HBV bei Patienten mit HIV führt ebenfalls in der Regel zu einer chronischen Hepatitis.

**Pathogenese.** Wenn die zelluläre Immunantwort auf die akute Infektion nicht adäquat vorhanden ist, entsteht eine chronische HBV-Infektion mit einer chronischen Hepatitis. Beim Erwachsenen spielt insbesondere das Unvermögen, eine ausreichende zytotoxische TH1-Zellantwort zu induzieren, eine wichtige Rolle. Infolge dessen werden nur unzureichend antigenspezifische zytotoxische T-Zellen rekrutiert. Eine besondere Situation besteht bei Neugeborenen oder Kleinkindern. Das unreife Immunsystem der Säuglinge erkennt das Antigen als eigenes, eine primäre Toleranz entsteht. Bei Kleinkindern oder Immunsupprimierten entsteht eine sekundäre Toleranz durch Erschöpfung des

Immunsystems. In allen drei Formen der chronischen Infektion entsteht ein Leberzellschaden durch einen späten zytopathischen Effekt des Virus. Die Leberzellen gehen angefüllt mit HbsAg-Filamenten zugrunde, histologisch imponieren diese Zellen als Milchglashepatozyten. Dieser späte zytopathische Effekt des HBV und die chronische Entzündung in der Leber, ausgelöst durch den steten Versuch des Immunsystems, das Virus zu eliminieren, führen letztlich zur Leberzirrhose. Die Integration des Virus in die Wirtszelle fördert schließlich die Entstehung eines Leberzellkarzinoms.

**Symptomatik.** Die meisten Patienten mit einer chronischen Virushepatitis sind oligo- oder asymptomatisch. Symptome einer chronischen Hepatitis B sind Müdigkeit und mangelnde Leistungsfähigkeit. Schmerzen oder Druckgefühl im rechten Oberbauch werden häufiger beschrieben. Nicht selten wird die Hepatitis erst im Stadium der Zirrhose oder des Leberkrebses entdeckt. Aber auch Vaskulitis, arthritische Beschwerden oder andere Autoimmunsymptome können ihre Ursache in einer chronischen Virushepatitis haben. Die Autoimmunphänomene entstehen durch die ständige Aktivierung des Immunsystems. Daher sollte bei Patienten mit Vaskulitis, einer Arthritis oder einem Lupus immer auch an eine chronische HBV-Infektion gedacht werden.

**Diagnostik.** Patienten mit einer akuten Hepatitis B sollten auch nach Abklingen der Symptome mindestens 6 Monate kontrolliert werden, ob eine Serokonversion eintritt. Ist nach 6 Monaten noch HbsAg nachweisbar und hat sich kein Anti-HBs-Titer aufgebaut, so ist von einer chronischen Hepatitis B auszugehen. Bei den meisten dieser Patienten ist jedoch keine akute Hepatitis vorausgegangen. So sollte bei jedem Patienten mit leicht erhöhten Transaminasen (insbesondere GPT) und den oben beschriebenen Symptomen an eine chronische Hepatitis B gedacht werden. Als Screening-Untersuchung sollten HbsAg und Anti-HBc bestimmt werden. Sind beide positiv, ist von einer chronischen HBV-Infektion auszugehen. Anschließend sollten die übrigen Virusparameter (Anti-HBs, HBeAg, Anti-HBe, Anti-HBc-IgM) und die HBV-DNA qualitativ und quantitativ bestimmt werden. Tabelle 10.2-2 gibt eine Übersicht über die verschiedenen Markerkonstellationen. Anti-HBc-IgM unterscheidet zwischen einer akuten und einer chronischen Hepatitis B. Es kann jedoch auch bei einer chronischen Hepatitis B erhöht sein, wenn es zu einer Reaktivierung der Hepatitis im Rahmen einer chronischen Hepatitis gekommen ist. Liegt nur eine Teilleimination des HBeAg mit persistierendem HbsAg-Trägerstatus und Virämie vor, handelt es sich um die Entstehung einer PrcC-/C-HBV-Mutation (sog. HBe-Minus-Mutation), die heu-

Klinisches Stadium	HBsAg	Anti-HBs	Anti-HBc	HBeAg	Anti-HBe	HBV-DNA	GPT
Chronisch replikative H.	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ	Hoch	Normal/leicht erhöht
Chronisch aktive Hepatitis	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ	Hoch	Erhöht
Praecore-Variante	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Negativ/Positiv	Hoch	Erhöht
Asymptomatischer Träger	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ	Positiv	Negativ/niedrig	Normal/leicht erhöht
Hepatitis D	Positiv	Negativ	Positiv	Positiv	Negativ/positiv	Negativ	Erhöht

**Tabelle 10.2-2.** Klinisches Stadium der chronischen Hepatitis B und seine Markerkonstellation

te die häufigste Form einer chronischen Hepatitis B besonders in den Mittelmeerländern darstellt. Liegt die eindeutige Konstellation einer chronischen Hepatitis-B-Infektion vor, ist jedoch keine HBV-DNA nachweisbar, so ist an eine Superinfektion mit dem Deltavirus zu denken und Anti-HDV zu bestimmen. Ist dies positiv, so ist die HDV-RNA meist ebenfalls positiv.

**Therapie.** Zurzeit stehen zwei Therapieprinzipien bezüglich der chronischen Hepatitis B zur Verfügung: die immunmodulatorische Therapie mit Interferon und die antivirale Therapie mit Lamivudine, einem der HIV-Therapie entstammenden Hemmer der reversen Transkriptase. Beide Therapieformen haben deutliche Nachteile.  $\alpha$ -Interferon wird subkutan gespritzt. Es werden aber nur etwa 40–60% der Patienten mit chronisch aktiver Hepatitis B geheilt, die Therapie ist nebenwirkungsreich und für einige Patienten nicht geeignet. Lamivudine ist ein gut verträgliches Medikament. Es führt zu einer Unterdrückung der Virusreplikation, ohne die körpereigene Abwehr zu stimulieren, sodass eine Langzeittherapie erforderlich ist. Es entstehen jedoch mit zunehmender Dauer der Einnahme resistente Virusmutanten, bis zu 30% pro Jahr.

Daher ist vor einer Therapieentscheidung ein sorgfältiges Staging der Erkrankung erforderlich. Asymptomatische Träger bedürfen in der Regel keiner Therapie. Beide Therapieprinzipien wären zudem auch wirkungslos. Bei allen anderen Patienten sollte vor Therapieentscheidung eine Punktion der Leber erfolgen, um das Stadium einer Leberfibrose und die entzündliche Aktivität zu bestimmen. Zusätzlich sollten Kontraindikationen gegen eine interferonhaltige Therapie ausgeschlossen werden. Insbesondere Leukopenie, Thrombopenie, Autoimmunerkrankungen, Schilddrüsenerkrankungen und psychiatrische Erkrankungen stellen Kontraindikationen gegen Interferon dar. Patienten mit einer bereits bestehenden Leberzirrhose sollten nicht mit Interferon behandelt werden.

Nach Prüfung der Kontraindikationen kann ein Versuch mit  $\alpha$ -Interferon (z. B. mit 3-mal 10 Mio. IE/Wo-

che über 4–6 Monate) unternommen werden. Patienten mit hoher entzündlicher Aktivität in der Histologie sprechen dabei am besten an (Evidenzgrad Ib). Nebenwirkungen sind grippeähnliche Symptome, Schilddrüsenhormonstörungen, Leukopenie, Thrombopenie und Depressionen bis zur Psychose. Problempatienten sind HBeAG-negative Patienten mit Praecore-Mutationen. Die Therapie mit Lamivudine sollte Patienten mit Zirrhose vor einer Lebertransplantation oder Patienten mit einer Kontraindikation gegen Interferon vorbehalten bleiben. Neuere Studiendaten zeigen, dass eine Langzeittherapie über Jahre mit Lamivudine trotz Resistenzentwicklung steigende Ansprechraten zeigt (Evidenzgrad IIa). Kombinationstherapien zeigen in ersten Studien ein verbessertes Ansprechen (Evidenzgrad IIa). Hier besteht Hoffnung, dass sich die Situation der Problempatienten verbessert. In Zukunft sind weitere Erfolge auf dem Gebiet der DNA-Vakzinierung und der antiviralen Chemotherapie zu erwarten.

#### Hepatitis D

Die chronische Hepatitis D nimmt in der Regel einen aggressiveren Verlauf als die Hepatitis B. Die Symptomatik ist im Wesentlichen dieselbe. Eine sinnvolle Therapie steht zurzeit nicht zur Verfügung, da Interferon in der Regel nicht anspricht und Lamivudine wirkungslos ist (Evidenzgrad Ib). Die Patienten sollten sorgfältig beobachtet werden und rechtzeitig einer Lebertransplantation zugeführt werden. Die Erfolgsaussichten einer Transplantation sind hier besser als bei einer chronischen Hepatitis B, da eine Reinfektion seltener vorkommt.

#### Hepatitis C

Die Hepatitis C ist die häufigste chronische Virushepatitis in Deutschland. 50–70% der Patienten, die sich mit HCV infizieren, entwickeln eine chronische Infektion. Spielen bei der HBV-Infektion wirtseigene Faktoren eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der chronischen Infektion, so sind bei der chronischen Hepatitis C besondere virale Faktoren von Bedeutung,



wie HCV-Genotyp (I und III) oder HCV-Virämie ( $>10^6$  Kopien/ml,  $<10^6$  Kopien/ml). Der Verlauf einer chronischen Hepatitis C ist langwierig und häufig gutartig. Nach 15–25 Jahren entwickeln lediglich 20–30% eine Leberzirrhose und nur 5–10% ein Endstadium der Lebererkrankung. Von Patienten mit Leberzirrhose entwickeln etwa 10% in 5 Jahren ein Leberzellkarzinom. Kofaktoren, insbesondere Alkoholkonsum, auch der „gesellschaftsübliche“, spielen eine wichtige Rolle in der Beschleunigung der Zirrhoseentstehung.

Auch im Verlauf einer chronischen Hepatitis C können Immunphänomene auftreten, Kryoglobulinämie ist ein häufiges Phänomen. Ansonsten unterscheidet sich die Symptomatik kaum von der der chronischen HBV-Infektion.

**Therapie.** Zur Therapie der chronischen Hepatitis C stehen zurzeit zwei Substanzen zur Verfügung, die beide immunmodulatorisch zu wirken scheinen, das Interferon und das Ribavirin. Die bisherige Standardtherapie der Hepatitis C besteht aus Interferon (3-mal 3 Mio. IE s.c. pro Woche) und Ribavirin (800–1200 mg pro Tag p.o.) über ein Jahr (Evidenzgrad Ib). Im Ganzen werden damit etwa 30–40% der Patienten langfristig virusfrei. Dabei hängt der Erfolg von verschiedenen Faktoren ab. Negative Faktoren sind Genotyp (besonders Ib), hohe Viruslast, Alter, Leberzirrhose, Eisenüberladung, Alkohol- und Drogenkonsum sowie Immundefizienz. Angesichts der oben beschriebenen Nebenwirkungen, den geringen Erfolgsaussichten und dem relativ gutartigen Verlauf sollte die Therapieentscheidung sorgfältig getroffen werden. Abb. 10.2-4 zeigt ein Stufenschema zur Therapieentscheidung bei der Hepatitis C.

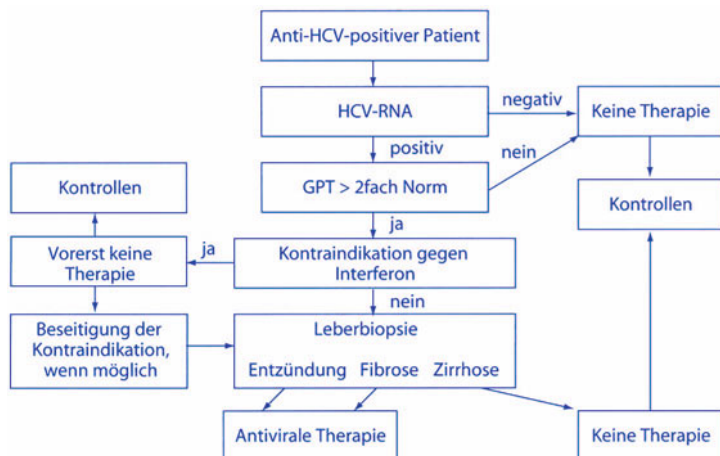
Die Therapieentscheidung ist bei jedem Patienten individuell zu treffen. Bei erfolgloser Therapie kann

ein erneuter Therapieversuch eventuell mit höher dosiertem Interferon oder pegyliertem Interferon unternommen werden.

**LITERATUR**

Alberti A, Chemello L, Benvegno L (1999) Natural history of hepatitis C. *J Hepatol* 31(Suppl 1): 17–24  
 Brandis H, Eggers HJ, Köhler W, Pulverer G(Hrsg) (1994) *Lehrbuch der Medizinischen Mikrobiologie*. Gustav Fischer, Stuttgart Jena New York  
 Farrell GC (1998) Acute viral hepatitis. *Med J Aust* 168(11): 565–570  
 Gerken G, Tauschek D (1996) Akute virale Hepatitis und akutes Leberversagen. In: Hahn EG, Riemann JF (Hrsg) *Klinische Gastroenterologie*. Thieme, Stuttgart NewYork  
 Grob PJ (1998) Hepatitis B: virus, pathogenesis and treatment. *Vaccine* 16(Suppl): S11–S16  
 Main J, McCarron B, Thomas HC (1998) Treatment of chronic viral hepatitis. *Antivir Chem Chemther* 9: 449–460  
 McIntyre N (1990) Clinical presentation of acute viral hepatitis. *Br Med Bull* 46: 533–547  
 Scheig R (1998) Acute and chronic viral hepatitis. *Lippincotts Prim Care Pract* 2: 390–397  
 Vogel W (1999) Treatment of acute Hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 31(Suppl 1): 189–192

Abb. 10.2-4. Stufenschema zur Therapie bei Hepatitis C



## 10.3 Akute und chronische nichtvirale Hepatitiden: Autoimmunerkrankungen, Medikamente und Toxine

CHRISTIAN P. STRASSBURG, ARNDT VOGEL UND  
MICHAEL P. MANNS

### 10.3.1

#### Einleitung

Die Pathogenese *autoimmuner Lebererkrankungen* ist unklar, wird aber durch einen Toleranzverlust des Immunsystems gegenüber dem eigenen Lebergewebe verursacht. Ätiologisch werden hier virale und bakterielle Auslöser (Mimikry-Hypothese) impliziert, die vor dem Hintergrund einer immungenetischen Prädisposition des Betroffenen (HLA-Antigene) zur Überwindung der immunologischen Toleranz führen. Schlüssige Beweise für diese Effekte liegen für die Autoimmunerkrankungen der Leber nicht vor.

Autoimmune Lebererkrankungen haben zwei potentielle Zielepithelien: die Hepatozyten und die Cholangiozyten. Sie führen zu drei Krankheitsbildern, der primär biliären Zirrhose (PBC), der primär sklerosierenden Cholangitis (PSC) und der Autoimmunhepatitis (AIH). Diese entzündlichen Erkrankungen befallen entweder die proximalen (PBC) oder sämtliche Gallenwege (PSC) oder das hepatozelluläre Epithel (AIH). Zusätzlich finden sich Überschneidungssyndrome (Overlap-Syndrome), bei denen klinische und serologische Befunde sowohl der PBC, PSC und der AIH gemeinsam auftreten können.

### 10.3.2

#### Autoimmunhepatitis

##### Klinik

Als Teil des Syndroms der „chronischen Hepatitis“ liegt bei der Autoimmunhepatitis eine 6 Monate andauernde hepatozelluläre Entzündung mit einer Erhöhung der Aspartat- und Alaninaminotransferasen (ALT, AST) um mindestens das 1,5fache der Norm vor. Bei 40% der Patienten kommt es zu einem akuten Krankheitsbild zu Beginn der Erkrankung und seltene fulminante Verläufe sind berichtet worden. Ansonsten ist die klinische Präsentation in den meisten Fällen unspezifisch und durch Leistungsminderung, rechtsseitigen Oberbauchschmerz, Ikterus und bei fortgeschrittener Lebererkrankung durch Palmarerythem und Spider-Nävis gekennzeichnet. In späten Stadien stehen die Folgen der portalen Hypertension im Vordergrund: Aszites, Ösophagusvarizenblutungen und Enzephalopathie. In variabler Frequenz treten assoziierte extra-

hepatische Autoimmunsyndrome wie die Autoimmunthyreoiditis, Vitiligo, Alopezie, Nageldystrophie, Colitis ulcerosa, rheumatoide Arthritis, aber auch die Glomerulonephritis und der Diabetes mellitus auf.

##### Diagnose

Die Diagnose der AIH erfolgt durch systematische Ausschlussdiagnostik definierter Ursachen einer chronischen Lebererkrankung (Virushepatitis, genetische, toxische, metabolische Lebererkrankung), den Nachweis hoher Immunglobuline (IgG) und die Detektion spezifischer Autoantikörper: Antinukleäre Antikörper (ANA)/glatte Muskelantikörper (SMA) – AIH Typ 1, Leber-Niere-Autoantikörper (LKM) – AIH Typ 2 und lösliche Leberantigenantikörper (SLA) – AIH Typ 3, die bei der Autoimmunhepatitis in Titern >1:80 vorliegen. Zur international vergleichbaren Diagnosefindung dient ein in mehreren Studien validierter Autoimmunhepatitis-Score, mit dem ein Punktwert errechnet werden kann, der die Wahrscheinlichkeit einer Autoimmunhepatitis beschreibt und den Charakter der Ausschlussdiagnostik reflektiert (Tabelle 10.3-1).

##### Therapie

Die Behandlungsindikation ergibt sich bei einer Aminotransferasenerhöhung auf das 2,5fache der Norm und/oder dem histologischen Nachweis einer „Interface-Hepatitis“. 25% der Patienten mit Autoimmunhepatitis haben zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Zirrhose. Eine Behandlungsindikation besteht nicht, wenn eine inaktive Zirrhose vorliegt, die Aminotransferaseaktivität unter dem 2,5fachen der Norm liegt und histologisch keine Fibrose nachweisbar ist sowie bei älteren Patienten mit niedriger entzündlicher Aktivität.

Prednis(ol)on allein oder in Kombination mit Azathioprin repräsentiert die Standardtherapie der AIH. Beide sind gleich effektiv in der Induktion der Remission. Bezüglich Erhaltung der Remission hilft Azathioprin Steroide einzusparen und reduziert so die steroidbedingten Nebenwirkungen einer Langzeittherapie. Die Behandlung wird mit 50 mg Prednis(ol)on pro Tag oder in Kombination mit 1–1,5 mg Azathioprin/kg KG begonnen (Tabelle 10.3-2). Die Steroiddosis wird nach festem Schema wöchentlich um 10 mg bis zur Remissionserhaltungsdosis reduziert (meist zwischen 2,5 und 15 mg Prednis[ol]on tgl.). Die Azathiopridosis wird in der Kombinationstherapie nicht reduziert. Eine Remissionsinduktion mit Azathioprin allein gelingt nicht. Die Therapie erfolgt mindestens über 24 Monate. Bei 65% der Patienten wird eine Remission induziert. Die histologische Remission läuft der biochemischen Remission um 3–6 Monate nach.

Rezidive treten nach Therapieende innerhalb von 6 Monaten in 50%, innerhalb von 3 Jahren in 79% der

**Tabelle 10.3-1.** Internationale diagnostische Kriterien der Autoimmunhepatitis (nach Alvarez et al.)

Parameter	Score
<b>Geschlecht</b>	
Weiblich	+ 2
Männlich	0
<b>Klinische Chemie</b>	
Verhältnis von alkalischer Phosphatase und Aminotransferasen im Serum	–
> 3,0	– 2
1,5 – 3	0
< 1,5	+ 2
<b>Gesamtglobulin, γ-Globulin oder IgG im Serum</b>	
Mehrfaches des oberen Normwertes	–
> 2,0	+ 3
1,5 – 2,0	+ 2
1,0 – 1,5	+ 1
< 1,0	0
<b>Autoantikörper</b> (Titer durch Immunfluoreszenz auf Rattengewebeschnitten)	
Erwachsene	–
ANA, SMA or LKM-1	
> 1:80	+ 3
1:80	+ 2
1:40	+ 1
< 1:40	0
Antimitochondriale Antikörper (AMA)	–
Positiv	– 4
Negativ	0
<b>Virushepatitismarker</b>	
Negativ	+ 3
Positiv	– 3
<b>Andere ätiologische Faktoren</b>	
Anamnese eines Medikamentengebrauchs/ Drogenabusus	–
Ja	– 4
Nein	+ 1
Alkohol (mittlerer Gebrauch)	–
< 25 g/Tag	+ 2
> 60 g/Tag	– 2
Immungenetik: HLA DR3 oder DR4	+ 1
Andere Autoimmunerkrankungen	+ 2
Ansprechen auf die Therapie	–
Komplett	+ 2
Rückfall	+ 3
<b>Leberhistologie</b>	
Interface-Hepatitis	+ 3
Vorherrschend lymphoplasmazelluläres Infiltrat	+ 1
Rosettenbildung der Hepatozyten	+ 1
Keines der genannten	– 5
Gallenwegsveränderungen	– 3
Andere Veränderungen	– 3
Seropositivität für andere definierte Autoantikörper	+ 2

Definitive AIH: > 15 Punkte vor Therapie und > 17 Punkte nach Therapiebeginn; wahrscheinliche AIH: 10–15 Punkte vor Therapie und 12–17 Punkte nach Therapiebeginn.

Fälle auf. Auf Grund der hohen Rezidivraten ist von Auslassversuchen und ihren Folgen abzuraten und letztlich eine lebenslange Therapie zu empfehlen. Eine Remissionserhaltung ist mit einer steroidsparenden Azathioprinmonotherapie (2 mg/kg KG) möglich. In 10% der Fälle gelingt eine Remissionsinduktion nicht. In diesen Fällen sollte zunächst die Diagnose AIH überprüft werden (Overlap-Syndrom, Virusinfektion, Medikamenten-/Ethanolabusus). Ist nach 4 Jahren Therapie keine Remission erreicht oder hat sich eine

**Tabelle 10.3-2.** Standardtherapie der Autoimmunhepatitis

Therapie	Dosierung	Dauer
Prednis(ol)on-Monotherapie	50 mg/Tag	1 Woche
	40 mg/Tag	1 Woche
	30 mg/Tag	2 Wochen
	15–20 mg oder niedriger	Erhaltung
Prednis(ol)on-Kombinationstherapie	30 mg/Tag	1 Woche
	20 mg/Tag	1 Woche
	15 mg/Tag	2 Wochen
	10 mg oder niedriger	Erhaltung
Plus Azathioprin <sup>a</sup>	1–1,5 mg/kg KG/Tag	

<sup>a</sup> Eine Remissionserhaltungstherapie kann unter Steroideinsparung auch mit Azathioprin (2 mg/kg KG/Tag) erfolgen. Eine Induktionstherapie mit einer Azathioprinmonotherapie ist nicht aussichtsreich.

Leberzirrhose mit progredienter Leberinsuffizienz gebildet, besteht eine Indikation zur Lebertransplantation. Die Fünfjahresüberlebensraten nach Transplantation liegen bei 74–92%.

### 10.3.3

#### Primär biliäre Zirrhose (PBC)

##### Klinik

Die PBC gehört ebenfalls zum Syndrom der chronischen Leberentzündung. Sie kann über einen interindividuell variablen Verlauf – im Einzelfall über Jahrzehnte – zur Zirrhose führen. Im Vordergrund stehen die klinischen Zeichen einer chronischen Cholestase, in späten Stadien die Komplikationen der Leberzirrhose.

##### Pathogenese und Histologie

Die PBC ist eine chronische Entzündung der kleinsten interlobulären und septalen Gallengänge. Die Ätiologie ist ebenfalls unklar, obwohl eine bakterielle Induktion diskutiert wird, aber ebenfalls nicht bewiesen ist. Zu 90% sind Frauen betroffen, eine familiäre Häufung sowie eine immungenetische Assoziation mit HLA DR8 wurde beschrieben. Die für die Diagnose charakteristischen antimitochondrialen Autoantikörper scheinen an der Pathogenese nicht beteiligt zu sein.

##### Diagnose

Die Diagnosekonstellation der PBC umfasst ein cholestatisches biochemisches Profil (γ-GT, AP, Bilirubin) bei sonographisch unauffälligen Gallenwegen und den Nachweis spezifischer antimitochondrialer Autoantikörper (AMA). PBC-spezifische Antikörper sind gegen Antigene des mitochondrialen Ketosäuredehydrogenasekomplexes gerichtet, vor allem gegen die E2-Untereinheit der Pyruvatdehydrogenase (PDH-E2). Die serologische Diagnostik ist beweisend, eine Histologie nur zur Bestimmung des Leberzirrhosegrades nötig.

Tabelle 10.3-3. Therapie der primär biliären Zirrhose

Therapieform	Medikament
Spezifische Therapie	Ursodesoxycholsäure 13–15 mg/kg KG/Tag p.o.
<i>Therapie der Komplikationen</i>	
Pruritus	1. Colestyramin, 2. Rifampicin, (3. Opioidantagonisten, Serotoninantagonisten)
Sicca-Syndrom	Künstliche Tränen
Portale Hypertension	1. Propranolol <sup>a</sup> , 2. interventionelle Endoskopie (Varizen)
Osteoporose	1. Kalzium- und Vitamin-D-Substitution, 2. Bisphosphonate
<i>Prävention</i>	
	Substitution von Vitamin A, D, E, K TSH-Kontrollen

<sup>a</sup> Nach Ausschluss von Kreislaufkontraindikationen.

### Therapie

Therapeutisch werden die „spezifische“ Therapie mit Ursodeoxycholsäure (UDCA; 13–15 mg/kg KG täglich) und die Therapie der Komplikationen unterschieden (Tabelle 10.3-3). Zu den Komplikationen der PBC zählen Pruritus, portale Hypertension, Sicca-Syndrom, Knochenstoffwechselstörungen und Schilddrüsenhormon- und Vitaminstoffwechselstörungen (A, D, E, K). Die UDCA-Therapie führt zur biochemischen und histologischen Verbesserung der Erkrankung. Wichtigste klinische Komplikation ist der Pruritus, der in Extremfällen bis zur Transplantationsindikation führen kann. Die Pruritustherapie sollte zusätzlich zur UDCA-Gabe eskalierend mit Colestyramin, Rifampicin und in Einzelfällen auch mit Opioidantagonisten oder Serotoninantagonisten erfolgen. Die UDCA-Therapie ist im ersten Trimenon einer Schwangerschaft kontraindiziert, da eine Fetotoxizität nicht auszuschließen ist. Eine UDCA-Therapie ist ebenfalls bei cholestatischem Leberversagen kontraindiziert. Die immunsuppressive Therapie der PBC ist enttäuschend. Bei Progress der PBC bleibt schließlich die Lebertransplantation als definitive Therapieoption. Die Indikation zur Transplantation bei PBC ist vor dem Hintergrund der interindividuell variablen Progression nicht einfach. Den besten prognostischen Indikator bietet der sog. Mayo-Score, der als Variablen die Bilirubinkonzentration im Serum, das Alter, die Prothrombinzeit, die Albuminkonzentration im Serum und das Vorhandensein von Ödemen berücksichtigt. Vorherrschender prognostischer Parameter ist die Bilirubinkonzentration im Serum, die gut mit der Progression der Erkrankung korreliert. Die Fünfjahresüberlebensraten nach Transplantation liegen bei 78–90%.

## 10.3.4

### Primär sklerosierende Cholangitis

#### Klinik

Die PSC ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung großer intra- und extrahepatischer Gallenwege, die ebenfalls über interindividuell variable Verläufe zur Leberzirrhose führt. Der Verlauf ist durch Krankheits-schübe gekennzeichnet, die oft mit einer infektionsbedingten Cholangitis einhergehen, da es zur mechanischen Stenosierung des Gallenwegsystems kommt. Im Vordergrund steht die chronische Cholestase. Es besteht eine Assoziation mit der Colitis ulcerosa in 75% der Fälle sowie ein ca. 10%iges Risiko eines cholangiozellulären Karzinoms. Das Kolonkarzinomrisiko ist ebenfalls erhöht.

#### Pathogenese und Histologie

Die Ätiologie der PSC ist unklar. Interessant ist die – im Gegensatz zu AIH und PBC – offensichtliche Bevorzugung männlicher Patienten. Trotz der auffälligen Assoziation mit entzündlichen Darmerkrankungen führt die Kolektomie bei PSC-Patienten nicht zur Beeinflussung der PSC. Histologisch findet sich in der Leber in späteren Stadien eine zwiebelschalenartige Fibrose der Gallenwege.

#### Diagnose

Richtungsweisend ist eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase und anderer Cholestaseparameter sowie der Nachweis von antineutrophilen Antikörpern im Serum (c-ANCA). Diagnosesichernd ist die ERCP. Die Erkrankung wird durch rezidivierende Cholangitiden und durch cholangiozelluläre Karzinome in 8–36% sowie kolorektale Karzinome in 5% der Fälle nach 10 Jahren kompliziert. Die Differentialdiagnose der narbigen Gallenwegstenosierung und des Cholangiokarzinoms ist schwierig. Die Bestimmung von Tumormarkern wie CA19-9 haben eine zu geringe Sensitivität und Spezifität zur Diagnosesicherung des Gallenwegkarzinoms. Trotz des Einsatzes bildgebender Verfahren wie ERC, MRT, CT und Sonographie ist die Diagnosestellung schwierig. Die Rolle der Positronenemissionstomographie (PET) wird evaluiert. Wegen des erhöhten Kolonkarzinomrisikos ist die koloskopische Untersuchung von PSC-Patienten mit Biopsientnahmen indiziert.

#### Therapie

Therapeutisch zeigt sich eine noch kontrovers beurteilte Wirksamkeit einer höherdosierten UDCA-Therapie (>15 mg/kg KG). Die endoskopische Therapie mit Stenosendilatation und der passageren Implantation von Plastikstents führt zur klinischen und biochemischen Besserung, zur Abnahme der Interventions-

häufigkeit und zur Verbesserung des Überlebens im Vergleich zum Mayo-Prognosemodell des natürlichen Krankheitsverlaufs. Die chirurgische Therapie der PSC wird vor dem Hintergrund einer späteren Lebertransplantation zurückhaltend beurteilt. Die immunsuppressive Therapie der PSC ist enttäuschend. Prognostisch von entscheidendem Wert, aber technisch sehr schwierig, ist die rechtzeitige Diagnose des cholangiozellulären Karzinoms, das je nach Studie in 8–36% der Fälle auftritt. Neben der ERCP können hier der Verlauf des CA19–9 und die Positronenemissionstomographie zur Diagnostik beitragen. Die PSC kann durch medikamentöse oder endoskopische Maßnahmen nicht geheilt werden und verläuft progredient. Bei fortschreitendem Leberversagen stellt die Lebertransplantation die einzig definitive Therapieoption dar. Der Zeitpunkt der Transplantation ist auf Grund des variablen Verlaufs und der Tatsache, dass selbst asymptomatische Patienten eine reduzierte Lebenserwartung haben, schwierig zu bestimmen. Auch hier kann der Benefit einer Transplantation durch ein multizentrisch evaluiertes Risikomodell abgeschätzt werden, das die Parameter Alter, Bilirubin im Serum, Splenomegalie und Histologie umfasst und somit von einer Leberhistologie abhängig ist. Die Fünfjahresüberlebensraten ohne Transplantation liegen bei 70%.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Autoimmunhepatitis</b>		
Steroidtherapie und Kombinationstherapie der AIH	I-b	B
Azathioprintherapie der AIH	II-a	B
Autoimmunhepatitis-Score	I-a	A
<b>PBC</b>		
UDCA-Therapie der PBC	I-a	A
Pruritustherapie mit Opioidantagonisten	III	C
Mayo-Score bei der PBC	I-a	A
Osteoporosetherapie der PBC	III	C
Vitaminsubstitution bei PBC	IV	C
Therapie der Overlap-Syndrome	IV	C
<b>PSC</b>		
Immunsuppression bei PSC	III	E
UDCA	II-b	B
Endoskopische Interventionen	I-b	B
<b>Toxische Lebererkrankungen</b>		
Behandlung der Paracetamolintoxikation	III	A
Therapie der Knollenblätterpilzvergiftung	III	B-C

### 10.3.5

#### Überschneidungssyndrome autoimmuner Lebererkrankungen

Die Definition der Überschneidungssyndrome (syn. Overlap-Syndrome) wird noch kontrovers diskutiert. Diese Gruppe beinhaltet Krankheitsbilder mit hepatitischer und cholestatischer Ausprägung. Hierunter fallen AMA-negative und ANA-positive PBC, die ANA-positive Autoimmuncholeangiopathie und die Überschneidung von PSC und AIH. Standardisierte Therapieempfehlungen existieren nicht und orientieren sich am jeweils führenden Krankheitsbild (UDCA-Therapie mit und ohne Kortikosteroide).

### 10.3.6

#### Medikamentöse Leberschädigungen

Eine Fülle von Medikamenten kann akute und chronische hepatitisähnliche Leberschädigungen verursachen. Prinzipiell lassen sich zwei Schädigungsmuster unterscheiden: Zum einen die direkt hepatotoxische Wirkung (dosisabhängig, charakteristische Leberveränderungen, kurze Latenzzeit zwischen Aufnahme der Substanz und Schädigung der Leber) durch Substanzen wie Paracetamol, Anabolika, orale Kontrazeptiva, Tuberkulostatika, Antimykotika, NSAR, Drogen oder Antibiotika; und zum anderen die idiosynkratische (immunvermittelte) Schädigung (dosisunabhängig, im Tierexperiment nicht reproduzierbar, variable Latenzzeit und unmittlbares Rezidiv nach Reexposition) durch Medikamente wie Dihydralazin, Halothan, Phenprocoumon oder Antikonvulsiva.

Nach einer konsequenten Medikamentenanamnese sollte therapeutisch in beiden Fällen zunächst ein Absetzen der Medikation erfolgen. In Einzelfällen, vor allem bei idiosynkratischer Hepatitis, ist eine vorübergehende Steroidstoßtherapie mit Ausschleichschema indiziert (50 mg Prednis[ol]on/Tag für 3–4 Tage mit schrittweiser Reduktion über 10 Tage).

Die hochdosierte Paracetamolintoxikation stellt ebenso wie Vergiftungen mit Acrylnitril, Methacrylnitril und Methylbromid einen intensivmedizinischen Notfall dar. Als Erstmaßnahme sind innerhalb der ersten Stunde eine Magenspülung mit Aktivkohle und die Gabe von Laxanzien indiziert, die sofort von einer intravenösen Gabe von Acetylcystein begleitet werden sollte. Der Beginn dieser Therapie muss bei begründetem Verdacht zur kritischen Zeitersparnis zunächst auch ohne vorliegende Paracetamolspiegel erfolgen (Dosisschema z. B. bei 70 kg Körpergewicht: Fluimucil Antidot 150 mg/kg in 200 ml 5% Glukose über 15 min, dann 50 mg/kg in 500 ml 5% Glukose über 4 h und 100 mg/kg in 1000 ml 5% Glukose in den nächsten 16 h). In schweren Fällen ist der früh-

zeitige Kontakt zu einem Transplantationszentrum entscheidend.

### 10.3.7

#### Toxine

Eine akute oder chronische Hepatitis kann nach inhalativer, peroraler oder parenteraler Aufnahme einer Vielzahl von Toxinen auftreten. Diese umfassen neben industriellen Giften (z. B. halogenierte und aromatische Kohlenwasserstoffe, Nitrosoverbindungen, Amine, Schwermetalle) insbesondere auch Peptidtoxine der Pilzspezies *Amanita* oder *Galerina*. Die Notfalltherapie umfasst unspezifische Entgiftungsmaßnahmen wie die forcierte Magenspülung, die Gabe von 40–60 g Aktivkohle, hohe Einläufe, Laxanziengabe, forcierte Diurese sowie Hämo-perfusion. Die Amanitotoxinvergiftung (Knollenblätterpilzvergiftung) wird durch einen Therapieversuch mit Penicillin G 3-mal 5 Mio. IE i.v. und Sylibinin (z. B. Legalon 20 mg/kg KG in vier Dosen über 2 h i.v.) behandelt. Bei schwerem *Amanita*-induziertem akutem Leberversagen werden in der Regel intensivmedizinische Therapiemaßnahmen wie Substitution von Gerinnungsfaktoren, antibiotische Therapie, Glukose- und Elektrolythaushaltsstabilisierung, Hirn-ödemprophylaxe und -therapie sowie Hämodialysebehandlung notwendig. Die frühzeitige Kontaktaufnahme zu einem Lebertransplantationszentrum ist dringend erforderlich.

#### LITERATUR

- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. (1999) International Auto-immune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatology* 31: 929–938
- Bergquist A, Broome U (2001) Hepatobiliary and extra-hepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 15: 643–656
- Czaja AJ (1998) Frequency and nature of the variant syndromes of autoimmune liver disease. *Hepatology* 28: 360–365
- Desmet VJ, Gerber M, Hoofnaagle JH, Manns M, Scheuer PJ (1994) Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 19: 1513–1520
- Gill RQ, Sterling RK (2001) Acute liver failure. *J Clin Gastroenterol* 33: 191–198
- Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ et al. (1999) Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 30: 1121–1127
- Harnois DM, Angulo P, Jorgensen RA, Larusso NF, Lindor KD (2001) High-dose ursodeoxycholic acid as a therapy for patients with primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 96: 1558–1562
- Kim WR, Dickson ER (2000) Timing of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 20: 451–464
- Manns MP, Strassburg CP (2001) Autoimmune hepatitis: clinical challenges. *Gastroenterology* 120: 1502–1517
- Mitchell SA, Bansi DS, Hunt N, Bergmann K von, Fleming KA, Chapman RW (2001) A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 121: 900–907
- Parish RC, Doering PL (1986) Treatment of amanita mushroom poisoning: a review. *Vet Hum Toxicol* 28: 318–322

- Ponsioen CY, Lam K, van Milligen de Wit AW, Huibregtse K, Tytgat GN (1999) Four years experience with short term stenting in primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 94: 2403–2407
- Poupon RE, Bonnard AM, Chretien Y, Poupon R (1999) Ten-year survival in ursodeoxycholic acid-treated patients with primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *Hepatology* 29: 1668–1671
- Reich DJ, Fiel J, Guarrera JV, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, Miller CM, Sheiner PA (2000) Liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Hepatology* 32: 693–700
- Stiehl A, Rudolph G, Sauer P, Benz C, Stremmel W, Walker S, Theilmann L (1997) Efficacy of ursodeoxycholic acid treatment and endoscopic dilation of major duct stenoses in primary sclerosing cholangitis. An 8-year prospective study. *J Hepatol* 26: 560–566
- Strassburg CP, Jaeckel E, Manns MP (1999) Anti-mitochondrial antibodies and other immunological tests in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11: 595–601
- Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Manns MP (2000) Autoimmunity in liver diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 18: 127–139
- Wagner S, Gebel M, Meier P, Trautwein C, Bleck J, Nashan B, Manns MP (1996) Endoscopic management of biliary tract strictures in primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 28: 546–551
- Wellington K, Jarvis B (2001) Silymarin: a review of its clinical properties in the management of hepatic disorders. *BioDrugs* 15: 465–489

## 10.4

### Alkoholbedingte Lebererkrankungen

WILFRIED GROTHE, WOLFGANG E. FLEIG

#### 10.4.1

##### Einleitung und Epidemiologie

Alkohol ist die häufigste Ursache einer Lebererkrankung und damit eines der wesentlichen und nicht zuletzt ökonomisch bedeutendsten Gesundheitsprobleme in den westlichen Industrienationen.

In Deutschland wird die Zahl alkoholkranker Menschen auf 1,6 Millionen geschätzt. Weitere 2,7 Millionen Deutsche trinken Alkohol in einem gesundheits-schädlichen Ausmaß. Der durchschnittliche Pro-Kopf-Konsum lag 1999 bei 10,6 Litern reinen Alkohols pro Jahr – bezogen auf die Bevölkerungsgruppe zwischen 14 und 69 Jahren. Damit liegt Deutschland im europäischen Vergleich in der Spitzengruppe (Tabelle 10.4-1).

In den Vereinigten Staaten von Amerika wird geschätzt, dass bei 20–40% aller in den Allgemeinkrankenhäusern zur Behandlung aufgenommenen Patienten Alkohol die Ursache der Gesundheitsstörung darstellt. In der Gruppe der älteren Patienten entspricht dort die Anzahl der alkoholbedingten Krankenhauseinweisungen derjenigen der Patienten mit Myokardinfarkt. 21% der Intensivpatienten in den USA leiden an einer alkoholbedingten Lebererkrankung.

**Tabelle 10.4-1.** Alkoholkonsum pro Kopf der Bevölkerung in Litern reinen Alkohols: Eine Rangfolge ausgewählter Länder. (Aus: World Drink Trends 1999)

Rang	Land	1995	1996	1997	1998	Veränderungen 1970–1999 [in %]
1	Luxemburg	12,1	11,6	11,4	13,3	33,3
2	Portugal	12,0	11,6	11,3	11,2	13,5
3	Frankreich	11,4	11,2	10,9	10,8	-33,5
4	Irland	9,3	9,9	10,5	10,8	88,7
5	Deutschland	11,1	11,0	10,8	10,6	3,4
6	Tschechien	10,0	10,0	10,1	10,2	21,4
7	Spanien	9,5	9,3	10,2	10,1	-13,0
8	Dänemark	10,0	10,0	9,9	9,5	39,7
9	Rumänien	9,0	8,9	9,2	9,5	52,0
10	Ungarn	10,0	10,3	10,1	9,4	3,2
11	Österreich	9,8	9,7	9,5	9,2	-12,3
12	Schweiz	9,4	9,3	9,2	9,2	-14,1
13	Griechenland	8,8	8,7	8,8	9,1	72,7
14	Belgien	9,1	9,1	9,1	8,9	-0,2
15	Slowakei	8,0	8,3	8,5	8,3	-0,8
16	Niederlande	8,0	8,1	8,2	8,1	41,6
17	Russland	8,8	7,3	7,3	7,9	21,7
18	Italien	8,3	7,9	7,9	7,7	-44,0
19	Australien	7,6	7,5	7,5	7,6	-6,7
20	Neuseeland	7,9	7,8	7,3	7,6	0,1
21	Großbritannien	7,3	7,6	7,7	7,5	40,7
22	Finnland	6,8	6,7	7,0	7,1	65,1
23	Litauen	7,3	6,8	6,9	7,1	-
24	Bulgarien	8,0	7,8	7,0	6,8	1,2
27	USA	6,5	6,6	6,6	6,5	-2,8
28	Japan	6,6	6,7	6,4	6,5	41,9

In britischen Allgemeinkrankenhäusern wird in bis zu 80% der Fälle ein Alkoholabusus als Ursache einer Leberzirrhose angegeben. In Deutschland schätzt man, dass jährlich 16.000–18.000 Menschen an den Folgen einer alkoholbedingten Leberzirrhose versterben.

#### 10.4.2

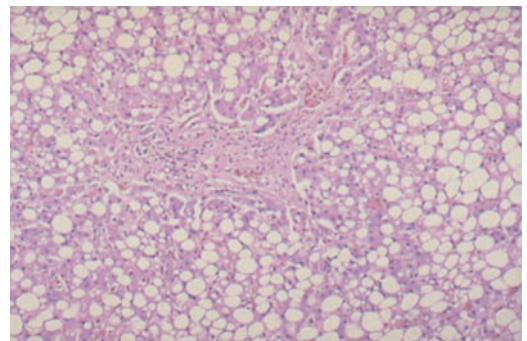
##### Klassifikation

Das Spektrum der alkoholbedingten Lebererkrankungen wird anhand histomorphologischer Kriterien in drei Formen eingeteilt: Alkoholbedingte Fettleber, alkoholbedingte Hepatitis und alkoholbedingte Leberzirrhose.

##### Alkoholbedingte Fettleber

Eine alkoholbedingte Fettleber oder Steatosis (Abb. 10.4-1) entwickelt sich mit hoher Wahrscheinlichkeit, wenn der tägliche Alkoholkonsum 40–80 g überschreitet. Die Lipide, vorwiegend Triglyzeride, werden zunächst herdförmig bevorzugt in den zentrolobulär gelegenen Hepatozyten abgelagert. In schweren Fällen tritt eine diffuse Verfettung des gesamten Leberläppchens auf. Die prognostische Bedeutung der Leberverfettung ist nicht völlig geklärt. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine einfache Fettleber keine präzirrhotische Läsion darstellt. Die Leberfunktion ist häufig normal und die Verfettung bei Einhaltung einer Alkoholabstinenz reversibel.

Prognostisch ungünstig wird die Situation eingeschätzt, wenn sich in einer Fettleber eine Fibrose der



**Abb. 10.4-1.** Alkoholbedingte Fettleber

Zentralvenen und des perizentralen Parenchyms nachweisen lässt. Es ist wahrscheinlich, dass diese zentrale Fibrose eine wichtige Rolle in der Entstehung einer Leberzirrhose spielt.

##### Alkoholbedingte Hepatitis

Die alkoholbedingte Hepatitis (Abb. 10.4-2) zeigt sowohl Zeichen der Entzündung als auch der hepatozellulären Degeneration, vor allem in den zentrolobulär gelegenen Abschnitten. Die Hepatozyten zeigen eine Ballonierung und in ihrem Zytoplasma treten perinukleär eosinophile Einschlusskörperchen, so genannte Mallory-Körperchen, auf. Letztere sind allerdings nicht pathognomonisch für die alkoholbedingte Leber-

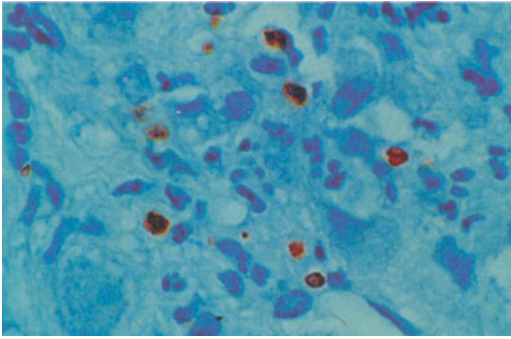


Abb. 10.4-2. „Apoptotic bodies“ einer Alkoholhepatitis

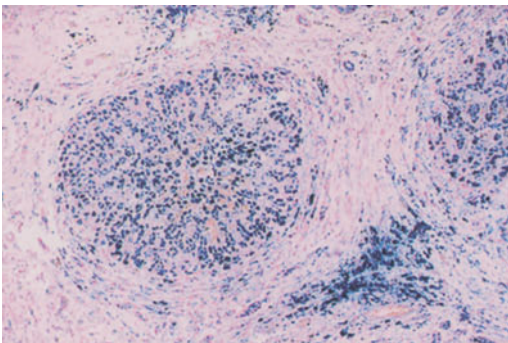


Abb. 10.4-3. Alkoholbedingte Leberzirrhose mit „Säufereisen“

erkrankung, sondern lassen sich z. B. auch bei M. Wilson, nicht alkoholbedingter Steatohepatitis und primär biliärer Zirrhose nachweisen. Daneben werden zentrolobulär perisinusoidale Bindegewebsfasern abgelagert, die die Hepatozyten umschließen (so genannte „Machondrahtfibrose“).

Für die Entstehung der Entzündungsreaktion mit überwiegend neutrophilen Infiltraten und Gewebnekrosen wird ursächlich die Bildung von Neoantigenen durch Reaktion von Acetaldehyd mit einer Vielzahl von Proteinen verantwortlich gemacht. Im Übrigen finden sich häufig mitochondriale Aberrationen, wie z. B. Riesenmitochondrien. Zusätzlich können Zeichen der Cholestase auftreten.

Die Mortalität der schweren alkoholbedingten Hepatitis ist hoch. Es werden Mortalitätsraten von bis zu 78% innerhalb eines Jahres angegeben. Die alkoholbedingte Hepatitis kann bei fortgesetztem Alkoholkonsum in eine Leberzirrhose übergehen.

#### Alkoholbedingte Leberzirrhose

Die alkoholbedingte Leberzirrhose (Abb. 10.4-3) ist bevorzugt vom mikronodulären Typ mit dünnen Septen und uniformen Parenchymknötchen von weniger als 3 mm Durchmesser. Für Patienten mit einer alko-

holbedingten Leberzirrhose werden Überlebensraten von 60–70% nach einem Jahr und 35–50% nach fünf Jahren angegeben.

Das histologische Bild einer alkoholbedingten Lebererkrankung kann auch durch eine HCV-Infektion hervorgerufen werden.

#### 10.4.3 Risikofaktoren

Obwohl 90–100% aller schweren Trinker Zeichen einer Leberverfettung zeigen, entwickeln nur schätzungsweise 10–35% dieser Patienten eine alkoholbedingte Hepatitis und nur 8–20% eine Zirrhose. Zahlreiche Faktoren beeinflussen die Entstehung und Progredienz einer alkoholbedingten Lebererkrankung.

**Zugeführte Alkoholmenge.** Die Risikoschwelle für die Entwicklung einer alkoholbedingten Lebererkrankung wird mit 30–40 g reinen Alkohols pro Tag für Männer und 20 g pro Tag für Frauen angegeben. Mit steigendem täglichen Alkoholkonsum steigt dieses Risiko.

**Trinkgewohnheiten.** Die Alkoholresorption und damit der Anstieg des Blutalkoholspiegels wird durch eine gleichzeitige Nahrungsaufnahme herabgesetzt. Die Resorption von Alkohol ist bei Konsum von niedrigprozentigen Alkoholika wie z. B. Bier sowie zeitlich gestrecktem Konsum geringer. Das Risiko der Entwicklung einer alkoholbedingten Lebererkrankung ist bei chronisch kontinuierlichem Trinkmuster höher als bei akut sporadischem Trinkmuster.

**Geschlecht.** Im Geschlechtervergleich weisen Frauen eine vermehrte Empfindlichkeit gegenüber Alkohol und damit auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer alkoholbedingten Lebererkrankung auf. Ursächlich hierfür ist eine ganze Reihe von Faktoren: So ist das Verteilungsvolumen für Alkohol auf Grund der im Vergleich zu Männern geringeren Körpergröße sowie eines um 12% geringeren Wasseranteils an der gesamten Körpermasse bei Frauen wesentlich geringer. Dies bedeutet, dass bei einer gegebenen Alkoholdosis in Frauen eine höhere Blutalkoholkonzentration als in Männern resultiert. Hinzu treten geschlechtsspezifische Unterschiede im Alkoholstoffwechsel. So besitzen Frauen eine geringere Aktivität der gastralen Alkoholdehydrogenase. Bereits im Magen wird daher bei ihnen weniger Alkohol verstoffwechselt.

**Genetische Faktoren.** Ethnische Unterschiede in der Alkoholtoleranz sind seit langem bekannt. Für diese werden unter anderem eine Abnormalität eines Acetaldehyddehydrogenaseisoenzyms (ALDH2) verantwortlich gemacht. ALDH2-defiziente Personen, z. B. Chinesen,



sen und Japaner, zeigen eine langsamere Elimination von Acetaldehyd, einem Abbauprodukt des Äthanol, und damit eine erhöhte Aldehydkonzentration in Blut und Gewebe. Diese Personen reagieren bereits auf kleine Äthanoldosen mit sympathomimetischen Effekten. Neben diesem genetisch determinierten Unterschied im Alkoholstoffwechsel weisen Familien-, Zwillings- und Adoptionsstudien auf weitere Faktoren hin, die eine genetische Disposition zum Alkoholabusus bedingen, jedoch nicht einem einfachen Mendel-Erbgang folgen. Im Gegensatz hierzu scheint eine Heterozygotie für eine der zwei Hämochromatose-Mutationen (C282Y und H63D) das Risiko für die Entwicklung einer Fibrose bei alkoholbedingter Lebererkrankung nicht zu erhöhen.

**Hepatitis C.** Eine gleichzeitig bestehende Hepatitis-C-Infektion potenziert das Risiko der Entwicklung einer Leberzirrhose im Rahmen einer alkoholbedingten Lebererkrankung. Für die Hepatitis-B-Infektion ist eine solche Beziehung nicht nachgewiesen.

**Ernährung.** Die Entwicklung einer alkoholbedingten Lebererkrankung kann durch Nährstoffe modifiziert werden. So scheint zum einen eine vermehrte Aufnahme von Fett in Kombination mit Alkohol die Entwicklung einer Fettleber zu beschleunigen. Zum anderen aber ist eine Mangelernährung eine häufige Erscheinung bei Patienten mit alkoholbedingter Lebererkrankung, die mit dem Ausmaß der hepatischen Dysfunktion korreliert. Insbesondere eine proteinarme Diät kann die toxischen Effekte des Alkohols fördern.

**Medikamente.** Im Rahmen des chronischen Alkoholabusus besteht eine vermehrte Hepatotoxizität von Medikamenten, wie z. B. Paracetamol, Isoniazid oder Phenylbutazon. Diese wird zumindest teilweise durch die alkoholbedingte Induktion mikrosomaler Enzyme und die damit erhöhte Kapazität zur Ausbildung toxischer Metabolite aus den genannten Substanzen erklärt. Des Weiteren existieren Berichte, wonach eine alkoholbedingte Hepatitis durch eine Interferontherapie getriggert werden kann.

#### 10.4.4

##### Diagnostik

Schweregrad und Symptomatik der alkoholbedingten Lebererkrankung zeichnen sich innerhalb der verschiedenen histologischen Stadien und interindividuell durch eine hohe Variabilität aus.

Relativ asymptomatische Patienten können ein histologisch weit fortgeschrittenes Stadium der Erkrankung zeigen, während eine klinische Dekompensation unabhängig vom histologischen Stadium auftreten

kann. Hieraus ergibt sich die Wichtigkeit, aber auch die Schwierigkeit, betroffene Patienten zu identifizieren.

Grundsätzlich sollte daher als Screening bei allen Patienten eine genaue Alkoholanamnese erhoben werden. Hierzu werden zahlreiche Fragebögen angeboten. Klinische Zeichen, wie die Leberhautzeichen, Zeichen des portalen Hypertonus oder eine Feminisierung können weitere Hinweise auf eine fortgeschrittene Lebererkrankung geben.

Laborparameter, wie das Serumalbumin, Bilirubin, Transaminasen, AST/ALT-Quotient,  $\gamma$ -Glutamyltransferase, Quick und Blutbild (insbesondere das mittlere korpuskuläre Volumen [MCV]) können den klinischen Verdacht unterstützen, jedoch genauso gut vollständig fehlen oder unspezifisch sein. Kohlenhydratdefizientes Transferrin (CDT) wird als relativ spezifischer Marker für einen aktuellen Alkoholabusus und damit als Marker für die Überwachung einer Alkoholabstinenz empfohlen. Jedoch kann die CDT-Konzentration auch im Rahmen anderer Lebererkrankungen erhöht sein und wird unter anderem vom Eisengehalt in der Leber und dem Alter der Patienten beeinflusst.

Durch Kombination von CDT und  $\gamma$ -Glutamyltransferase kann eine Sensitivität von über 90% für das Vorliegen einer Alkoholkrankung erreicht werden. Bei einem Alkoholkonsum von weniger als 60 g pro Tag ist ein chronischer Alkoholkonsum schwierig nachzuweisen und die Werte für CDT und  $\gamma$ -Glutamyltransferase können bereits nach einer Abstinenz von nur vier Tagen normalisiert sein.

Der Wert einer Leberbiopsie wird kontrovers diskutiert: Auf der einen Seite lässt sich anhand klinischer und laborchemischer Parameter die Präsenz einer alkoholbedingten Lebererkrankung und einer Zirrhose recht genau voraussagen. Auf der anderen Seite wurde in Studien in bis zu 20% der Fälle der klinische Verdacht auf eine alkoholbedingte Leberzirrhose durch die Biopsie widerlegt. Insgesamt wird eine Leberbiopsie daher zur Bestätigung der Diagnose und zum Ausschluss einer eventuell weiteren, nicht alkoholbedingten Ursache einer Lebererkrankung sowie zur Feststellung der Prognose empfohlen. Sind die klinischen und laborchemischen Parameter eindeutig, so kann auf eine Leberbiopsie unter Umständen verzichtet werden. Unverzichtbar ist eine Leberbiopsie bei Patienten mit vermuteter alkoholbedingter Lebererkrankung und pathologischen Serumisenmarkern, sofern nicht durch eine molekulargenetische Untersuchung eine Hämochromatose nachgewiesen werden kann. Des Weiteren sollte eine Leberbiopsie bei gleichzeitig vorliegender Hepatitis-C-Infektion erfolgen, um zu bestimmen, welche der beiden Erkrankungen der wesentlichere Faktor für die Lebererkrankung ist. Bei Patienten mit alkoholbedingter Hepatitis

sollte zur Abschätzung der Prognose und vor Beginn einer eventuellen Steroidtherapie (s. unten) eine Leberbiopsie durchgeführt werden.

#### 10.4.5 Therapie

Basis der Therapie der alkoholbedingten Lebererkrankungen ist die strikte Alkoholabstinenz. Auf eine ausreichende Ernährung sollte geachtet und eventuell eine aggressive enterale Ernährungstherapie durchgeführt werden. Stark unterernährte Patienten oder Patienten mit dekompensierter Zirrhose zeigten während einer solchen Therapie eine Verbesserung des Allgemeinzustandes und ein verlängertes Überleben im Vergleich mit Patienten, die eine Standarddiät erhielten.

Eine Lebertransplantation sollte bei einer Leberzirrhose im Endstadium in Erwägung gezogen werden. Als Voraussetzung für eine Transplantation wird von vielen Zentren eine vorausgehende Alkoholabstinenz von mehr als sechs Monaten gefordert, obwohl hierfür keine rationale, durch Daten gestützte Basis besteht. Nur ca. 10% der Patienten, insbesondere jüngere Transplantatempfänger, kehren nach der Transplantation zu einem exzessiven Alkoholabusus zurück. Derzeit werden in Europa bis zu 30% aller Lebertransplantationen auf Grund einer alkoholbedingten Lebererkrankung durchgeführt. Die Überlebensrate der Patienten liegt 5 Jahre nach der Transplantation bei 71% und nach 10 Jahren bei 59%. Diese Werte sind mit denen von Patienten, die aus anderer Ursache transplantiert wurden, vergleichbar.

Bei schwerer alkoholbedingter Hepatitis wird, nach histologischer Bestätigung der Diagnose, als einzige Therapieoption eine Prednisolontherapie empfohlen. Als Kriterien für eine schwere Erkrankung werden die Maddrey-Diskriminationsfunktion (DF) aus Prothrombinzeit und Serum-Bilirubin ( $DF = [(Prothrombinzeit \text{ des Patienten (sec)} - \text{Kontrolle}) \times 4,6 + \text{Serum-Bilirubin } (\mu\text{mol/l}) / 17,1]$ ) mit einem Wert von über 32 bzw. das Vorliegen einer hepatischen Enzephalopathie verwendet. Durch eine Prednisolontherapie konnte die Überlebensrate nach einem, aber nicht diejenige nach zwei Jahren verbessert werden. Trotz dieser Therapie bleibt die Mortalität der alkoholbedingten Hepatitis hoch. Nicht weniger als sieben Patienten („number needed to treat“) mit alkoholbedingter Hepatitis müssen mit Steroiden behandelt werden, um einen Todesfall zu vermeiden!

In einer neueren Arbeit konnte gezeigt werden, dass im Vergleich mit einer Kortikoidtherapie eine enterale Ernährung mit 2000 kcal/Tag in der Kurzzeittherapie der schweren alkoholischen Hepatitis zu keinen schlechteren Ergebnissen führt. Es wurde die Vermutung geäußert, dass die Patienten eventuell

von einer Kombination beider Therapieformen profitieren könnten. In einer weiteren placebokontrollierten Studie konnte durch die Gabe von Pentoxifyllin, einem Inhibitor der Synthese des Tumornekrosefaktors (TNF), eine signifikante Senkung der Mortalität bei schwerer alkoholbedingter Hepatitis erreicht werden.

Für Patienten mit bakterieller oder viraler Infektion, Diabetes mellitus, akuter gastrointestinaler Blutung, begleitender Pankreatitis oder Nierenversagen können keine Empfehlungen gegeben werden, da Patienten mit diesen Komplikationen kaum in Studien untersucht worden sind.

Zahlreiche weitere Substanzen wurden auf einen möglichen Einsatz in der Therapie der alkoholbedingten Hepatitis untersucht. So wurde erfolglos versucht, durch Insulin und Glucagon die Regeneration der Hepatozyten zu stimulieren. Mit der gleichen Zielsetzung wurde Oxandrolon eingesetzt. Von dieser Therapie scheinen Patienten mit mäßiger Mangelernährung tendenziell zu profitieren.

Ein weiteres Konzept zur Therapie der alkoholbedingten Hepatitis hatte eine Hepatoprotektion zum Ziel: Eine vielversprechende Substanz schien in diesem Zusammenhang nach Ende der 70er Jahre tierexperimentell und auch klinisch gewonnenen Daten das Thyreostatikum Propylthiouracil zu sein. Leider ließen sich in weiteren Therapiestudien weder ein positiver Effekt auf das Überleben noch der vermutete Effekt auf die Hämodynamik bestätigen. Der Einsatz dieser Substanz ist daher in der Therapie der alkoholbedingten Hepatitis nicht mehr gerechtfertigt.

Eine lebensbedrohende akute Alkoholhepatitis stellt derzeit keine Indikation zur Lebertransplantation dar.

Evidenz der Therapieempfehlungen	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Sinnvoll bei allen Patienten:</b>		
Alkoholabstinenz	-	-
<b>Sinnvoll bei Subgruppen:</b>		
Prednisolon <sup>a</sup>	I-a	B
Totale enterale Ernährung	I-b	B
Pentoxifylline	I-b	B
Oxandrolone <sup>b</sup>	I-b	C
<b>Nicht sinnvoll:</b>		
Insulin und Glucagon	I-b	E
Propylthiouracil	I-b	E
Lebertransplantation <sup>c</sup>	IV	D

<sup>a</sup> Indikation: Schwere alkoholbedingte Hepatitis (DF >32) ohne bakterielle oder virale Infektion, entgleisten Diabetes mellitus, akute gastrointestinale Blutung, begleitende Pankreatitis oder Nierenversagen  
<sup>b</sup> Indikation: Mäßig unterernährte Patienten  
<sup>c</sup> nur im Rahmen von kontrollierten Studien zu diskutieren

**LITERATUR**

- Adams WL, Yuan Z, Barboriak JJ, Rimm A (1993) Alcohol related hospitalizations of elderly people: Prevalence and geographic variation in the United States. *JAMA* 270: 1222–1225
- Agarwal DP, Goedde HW (1990) Alcohol metabolism, alcohol intolerance and alcoholism. Biochemical and pharmacological approaches. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Agarwal-Kozlowski K, Agarwal DP (2000) Genetische Prädisposition zur Alkoholkrankheit. *Therapeutische Umschau* 57: 179–184
- Akriviadis E, Botla R et al. (2000) Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 119: 1637–1684
- Allemann PI (2000) Marker für übermäßigen Alkoholkonsum (Screening). *Therapeutische Umschau* 57: 185–190
- Barwick KW, Rosai J (1996) Liver: Alcohol induced liver diseases. In: Ackerman's surgical pathology, 8th ed, Vol I, Chap 13. Mosby Yearbook, St Louis, p 870–871
- Bellentani S, Saccoccio G, Costa G (1997) Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. *Gut* 41: 845–850
- Cabré E, Gonzales-Huiz F, Abad-LaCruz A (1990) Effect of total enteral nutrition on the short term outcome of severely malnourished cirrhotics. *Gastroenterology* 98: 715–720
- Cabré E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J et al. (2000) Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 32: 36–42
- DeFeo TM, Fargion S, Duca L et al. (1999) Carbohydrate-deficient transferrin, a sensitive marker of chronic alcohol abuse, is highly influenced by body iron. *Hepatology* 29: 658–663
- Deutsche Hauptstelle gegen die Suchtgefahren e.V. (DHS) Hamm (2000) Jahrbuch Sucht 2001, Neuland, Geesthacht
- Grove J, Daly AK, Burt AD, Guzail M, James OF, Bassendine MF, Day CP (1998) Heterozygotes for HFE mutations have no increased risk of advanced alcoholic liver disease. *Gut* 43: 262–266
- Levin DL, Baker AL, Riddell RH (1979) Non alcoholic liver disease: Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 66: 429–443
- Lieber CS (1998) Hepatic and other medical disorders of alcoholism: from pathogenesis to treatment. *J Stud Alcohol* 59: 9–25
- Lieber CS (2000) Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments. *J Hepatol* 32(Suppl. 1): 113–128
- Maddrey WC, Boitnott JK, Bedine MS et al. (1978) Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 75: 193–199
- Marik P, Mohedin B (1996) Alcohol-related admissions to an inner city hospital intensive care unit. *Alcohol Alcohol* 31: 393–396
- Mathiesen UL, Franzén LE, Frydén A, Foberg U, Bodemar G (1994) The clinical significance of slightly to moderately increased liver transaminase values in asymptomatic patients. *Scand J Gastroenterol* 34: 85–91
- Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ (1996) Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 110: 1847–1853
- McCullough AJ, O'Connor JFB (1998) Alcoholic liver disease: Proposed recommendations for the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 93: 2022–2036
- Morgan MY (1996) The treatment of alcoholic hepatitis. *Alcohol Alcohol* 31: 117–134
- Mundle G, Ackermann K, Munkes J, Steinle D, Mann K (1999) Influence of age, alcohol consumption and abstinence on the sensitivity of carbohydrate-deficient transferrin,  $\gamma$ -glutamyltransferase and mean corpuscular volume. *Alcohol Alcohol* 34: 760–766
- Neuberger J, Schulz K-H, Day C, Fleig WE et al. (2002) Transplantation for alcoholic liver disease. *J-Hepatology* 36:130–137
- Pageaux GP, Michel J, Coste V et al. (1999) Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut* 45: 421–426
- Productschäp for Gedistilleerde Dranken (1999) World drink trends 1999. NTC-Publications, Henley-on-Thames (UK)
- Schenker S, Hoyumpa AM (1999) New concepts of dietary intervention in alcoholic liver disease. *J Lab Clin Med* 134: 433–434
- Sogni P, Hadengue A, Moreau R et al. (1997) Acute effects of propylthiouracil on hemodynamics and oxygen content in patients with alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 26: 628–633
- Sorbi D, Boynton J, Lindor KD (1999) The ratio of aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase: Potential value in differentiating nonalcoholic steatohepatitis from alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 94: 1018–1022
- Walsh K, Alexander G (2000) Alcoholic liver disease. *Postgrad Med J* 76: 280–286
- Zylberberg H, Fontaine H, Thépot V, Nalpas B, Bréchet C, Pol S (1999) Triggering of acute alcoholic hepatitis by  $\alpha$ -interferon therapy. *J Hepatol* 30: 722–725

**10.5****Benigne und maligne Neoplasien der Leber**

ULRICH-FRANK PAPE, THOMAS BERG  
UND BERTRAM WIENMANN

**10.5.1****Einleitung**

Sowohl primäre, d. h. vom Organ selbst ausgehende, als auch sekundäre Lebertumoren stellen differentialdiagnostisch und therapeutisch ein häufiges Problem dar. Sie werden meist im Rahmen der körperlichen Untersuchung (Hepatomegalie), Labordiagnostik (Erhöhung der Cholestaseparameter und Transaminasen) oder zufällig mittels bildgebender Verfahren wie Sonographie, Computertomographie und Magnetresonanztomographie entdeckt. Gerade die Differenzierung benignen von malignen Lebertumoren (Tabelle 10.5-1) erfordert auf Grund der daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen die Sicherung der Diagnose. Hierzu ist – bis auf wenige Ausnahmen – auch eine Biopsiegewinnung mittels Punktion, Laparoskopie oder sogar offener Gewebeentnahme im Rahmen einer Laparotomie notwendig.

In diesem Kapitel werden die wichtigsten primären Lebertumoren behandelt. Neoplasien der Gallenwege wie auch metastatische Lebererkrankungen (Tabelle 10.5-2) und deren Behandlung werden in separaten Kapiteln abgehandelt.

**10.5.2****Benigne Neoplasien der Leber****Leberzelladenom**

**Epidemiologie.** Leberzelladenome (benigne Hepatome) waren bis zur Einführung der oralen Kontrazeptiva in den 60er-Jahren eine Rarität. Seitdem sind sie bei Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, in einer Häufigkeit von 3–4/100.000 beobachtet worden und in

Herkunft	Benigne Lebertumoren	Maligne Lebertumoren
Epithelial	Leberzelladenom Fokal noduläre Hyperplasie (FNH) Nodulär regenerative Hyperplasie Leberzysten Biliäres Zystadenom	Hepatozelluläres Karzinom (HCC) Fibrolamelläres Karzinom Cholangiozelluläres Karzinom (CCC) Metastasen epithelialer Tumoren Hepatoblastom <sup>a</sup>
Mesenchymal	Kavernöse Hämangiome Infantiles Hämangioendotheliom <sup>a</sup> – –	Angiosarkom Lymphom Embryonales Rhabdomyosarkom <sup>a</sup> Embryonales undifferenziertes Sarkom <sup>a</sup>
Tumorartige Läsionen	Peliosis hepatis Zonale Verfettung Zonale Minderverfettung Mesenchymale Hamartome <sup>a</sup>	–

Tabelle 10.5-1. Benigne und maligne Lebertumoren

<sup>a</sup>Vorkommen bei Kindern.

Tabelle 10.5-2. Primärtumoren mit Lebermetastasierung. (Nach Craig et al.)

Primärtumor	Häufigkeit der Lebermetastasierung [%]
Gallenblase	78
Pankreas	70
Unklarer Primärtumor	57
Kolorektum	56
Mamma	53
Melanom	50
Ovarien	48
Magen	44
Bronchialsystem	42

über 90% der Fälle mit der Einnahme von Östrogenen, Gestagenen oder anabolen Steroiden assoziiert. Sehr viel seltener sind sie auch bei Männern v. a. unter Androgen- oder Östrogentherapie sowie bei Kindern mit der Glykogenspeicherkrankheit Typ I beobachtet worden.

**Pathologie.** Da Steroidhormone eine Endothel- und Intimaproliferation von Lebergefäßen induzieren können, wird als Folge von Mikroperforationsstörungen die Initiierung eines Proliferationsreizes für Hepatozyten als zugrunde liegender Pathomechanismus postuliert. Makroskopisch sind Leberzelladenome weiche, von einer Pseudokapsel aus komprimiertem umgebendem Leberparenchym begrenzte Tumoren, die gelegentlich multiple hämorrhagische und nekrotische Areale aufweisen. Mikroskopisch bestehen Leberzelladenome aus Verbänden von mehrschichtigen, glykogenreichen Hepatozytenverbänden. Eine Organisation mit Portalfeldern und Gallenwegen fehlt meist. Allerdings findet man eine ausgeprägte Gefäßversorgung mit dünnwandigen Gefäßen, die die Blutungsneigung erklären.

**Klinik.** Meist werden Leberzelladenome als Zufallsbefunde im Rahmen von bildgebenden Untersuchungen entdeckt. Gelegentlich stellen sich Patienten mit

akuten abdominellen Beschwerden vor, die auf Thrombosen der adenomversorgenden Gefäße, auf Nekrosen und intratumorale Hämorrhagien zurückzuführen sind. Rupturen mit Einblutungen in die freie Bauchhöhle sind selten. Unspezifische Symptome wie Oberbauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Inappetenz oder Fieber können auftreten.

**Diagnostik.** Die Diagnostik besteht neben der Anamnese vor allem in bildgebenden Verfahren wie Sonographie, CT und MRT der Leber. Während Leberzelladenome sonographisch gut durch eine heterogene Echogenität mit klarer Abgrenzung zur Umgebung imponieren, stellen sie sich im nativen CT eher hypodens dar. Nach Kontrastmittelgabe zeigen sie in der CT eine Kontrastmittelanreicherung, die sich in der Angiographie auf Grund des Gefäßreichtums als „blush“ darstellt. Die Darstellung einer verstärkten Signalintensität im Vergleich zum umgebenden normalen Leberparenchym im MRT unter Verwendung eisenhaltiger Kontrastmittel gilt als charakteristisch und kann als derzeit sicherstes nichtinvasives Verfahren zur Differenzierung von malignen Lebertumoren herangezogen werden. Alternativ steht mit der hepatobiliären Sequenzszintigraphie ein nuklearmedizinisches Verfahren zur Verfügung. Beweisend ist die Histologie, die gerade auch die definitive Abgrenzung von hochdifferenzierten hepatozellulären Karzinomen sichert.

**Therapie.** Therapeutisch steht die elektive chirurgische Resektion auf Grund eines Einblutungsrisikos von bis zu 20% wie auch des Risikos eines Übergangs in ein HCC im Vordergrund. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva oder anderer anaboler Steroide sollte unabhängig von einer Operation beendet werden. Auch eine Schwangerschaft sollte nach Möglichkeit vermieden werden. Bei einem Teil der Patienten kann eine spontane Rückbildung der Adenome innerhalb von 3–12 Monaten nach Absetzen von Steroidhormonen beobachtet werden.

**Verlaufskontrollen.** Die Transformation von Leberzelladenomen in hepatozelluläre Karzinome (HCC) ist beobachtet worden und muss v. a. beim Auftreten von Leberzelladenomen ohne Steroideinnahme ausgeschlossen werden. Sonographische Verlaufskontrollen sind auf Grund dieses wenn auch nur geringen Risikos in etwa 6- bis 12-monatigen Abständen sinnvoll.

#### **Fokale noduläre Hyperplasie (FNH)**

**Vorkommen.** Die fokale noduläre Hyperplasie (FNH) stellt eine wichtige Differentialdiagnose zum Leberzelladenom dar, da sie ebenfalls überwiegend bei Frauen im Alter zwischen 20 und 40 Jahren auftritt. Eine Assoziation mit oralen Kontrazeptiva ist nicht gesichert. Die FNH birgt kein malignes Entartungsrisiko.

**Pathologie.** Die FNH manifestiert sich makroskopisch als knotige Struktur mit zahlreichen venösen Gefäßen und einer zentralen bindegewebigen Narbe. Mikroskopisch findet man Knoten aus normal erscheinenden Hepatozyten ohne Läppchenarchitektur, die von bindegewebigen Septen mit Gallengängen, Blutgefäßen und lymphozytären Infiltraten durchzogen werden. Eine bindegewebige Kapsel findet sich nicht. Häufiger als in anderen Lebertumoren findet sich ein gesteigerter Gehalt an Kupffer-Sternzellen, ohne dass dies ein spezifisches Charakteristikum darstellt. Gelegentlich kann die FNH auch histologisch als Zirrhose fehlgedeutet werden.

**Klinik.** Klinische Beschwerden sind selten. Meist stellt die FNH eine Zufallsdiagnose im Rahmen bildgebender abdomineller Diagnostik dar. Gelegentlich können große Tumoren lokale Beschwerden auf Grund ihres raumfordernden Charakters hervorrufen. Tumoreinblutungen mit entsprechender Beschwerdesymptomatik treten deutlich seltener als bei Leberzelladenomen auf.

**Diagnostik.** Bildgebend stehen auch hier Sonographie, CT und MRT im Vordergrund. Sonographisch zeigen sich oft nur diskrete Echogenitätsverschiebungen mit lokaler Verdrängung der Gefäßarchitektur sowie ein sog. Radspeichenphänomen in der Doppleruntersuchung. In der CT zeigt sich nach Kontrastmittelgabe in der frühen arteriellen Phase eine relativ charakteristische zentrifugale Kontrastmittelanflutung, die eine relativ deutliche Abgrenzung zum Leberzelladenom erlaubt. Das native MRT, verstärkt mit eisenhaltigen Kontrastmitteln, bietet auch hier eine zusätzliche Möglichkeit der Abgrenzung zu malignen Lebertumoren. Die hepatobiliäre Sequenzszintigraphie bietet ebenfalls eine Möglichkeit zur Differenzierung vom Leberzelladenom.

**Therapie und Verlauf.** Die FNH bedarf keiner spezifischen Therapie. Obwohl der Zusammenhang mit Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht gesichert ist, wird das Absetzen von Steroidhormonen empfohlen. Eine Schwangerschaft erscheint jedoch unbedenklich. Eine Verlaufskontrolle, bevorzugt sonographisch, in 6-monatigen Abständen wird empfohlen, da in Einzelfällen die Abgrenzung zum fibrolamellären hepatozellulären Karzinom unsicher ist. Eine deutlich an Größe zunehmende FNH sollte deshalb chirurgisch entfernt werden.

#### **Kavernöses Hämangiom**

**Epidemiologie.** Das kavernöse Hämangiom ist der häufigste benigne Lebertumor (Inzidenz bis zu 7/100.000 aller Autopsien).

**Pathologie.** Kavernöse Hämangiome finden sich häufig subkapsulär an der Leberoberfläche und bestehen aus dünnwandigen, mit Erythrozyten gefüllten Gefäßräumen, meist nicht mehr als 2–3 cm im Durchmesser. Sie sind von flachen Endothelien ausgekleidet, verfügen allenfalls teilweise über eine dünne Muskularis und werden von bindegewebigen Septen durchzogen. Maligne Hämangiome sind eine Rarität. Symptome sind selten und äußern sich im Fall großer Hämangiome allenfalls durch unspezifische Oberbauchbeschwerden oder als palpabler Tumor. Rupturen sind extrem selten. Hämorrhagien treten höchstens iatrogen nach Biopsieentnahme bei unzureichender präinterventioneller Diagnostik auf.

**Diagnostik.** Im Vordergrund der Diagnostik steht die Sonographie. Hier stellen sich Hämangiome als echoreiche, gut abgrenzbare Raumforderungen dar. Differentialdiagnostisch müssen hier aber v. a. primäre und sekundäre Lebermalignome sowie Leberzelladenome und die FNH abgegrenzt werden. In der CT mit Kontrastmittelinjektion zeigt sich eine frühe randständige Kontrastmittelaufnahme, in den Spätaufnahmen ein verzögerter Kontrastmittelverhalt; dieses Muster hat eine hohe Spezifität von nahezu 100% für Hämangiome. Auch die MRT hat eine hohe Nachweisgenauigkeit für Hämangiome, sie ist aber deutlich kostenintensiver. Eine angiographische Darstellung ist heutzutage in der Regel nicht mehr indiziert. Zur Verlaufskontrolle sollte die Sonographie als leicht verfügbares, kostengünstiges Verfahren bevorzugt werden.

**Therapie und Verlauf** Therapeutische Maßnahmen sind normalerweise überflüssig, in seltenen Einzelfällen kann eine chirurgische Enukleation entlang der bindegewebigen Kapsel oder eine anatomische Resektion unter Mitnahme des benachbarten Lebergewebes durchgeführt werden. Die Prognose ist ausgezeichnet

und rechtfertigt ein konservatives Vorgehen. Eine bioptische Sicherung ist in der Regel auch wegen des erhöhten Blutungsrisikos nicht notwendig.

**Nodulär regenerative Hyperplasie**

Die nodulär regenerative Hyperplasie stellt eine weitere Differentialdiagnose benigner Lebertumoren dar. Obwohl die genaue Ursache nicht geklärt ist, scheint eine ischämische Schädigung, z. B. vaskulitischer, kardialer oder thrombotischer Genese, zu einer kompensatorischen Hypertrophie von Hepatozyten zu führen, die wiederum zur Bildung kleiner Knötchen ähnlich einer kleinknotigen Zirrhose führt. Mikroskopisch findet sich allerdings in der Regel keine Fibrose. Dennoch kann es zu einer Behinderung des portalvenösen Flusses mit Ausbildung eines portalen Hypertonus ohne begleitende Zirrhose kommen. Die Patienten fallen häufig durch portalen Hypertonus in Verbindung mit einer systemischen Grunderkrankung wie z. B. chronischer Herzinsuffizienz oder hämatologischen Neoplasien auf.

Während die bildgebenden Verfahren Sonographie, CT und MRT den fokalen Charakter der nodulär regenerativen Hyperplasie bestätigen, kann die mit eisenhaltigem Kontrastmittel verstärkte MRT durch Nachweis von Eisenspeicherung den gutartigen Charakter der Läsion untermauern. Die gezielte Biopsie klärt die Diagnose.

Eine spezifische Therapie über die Behandlung der Grundkrankheit und im Einzelfall des portalen Hypertonus hinaus ergibt sich in der Regel nicht.

**Weitere benigne Leberläsionen**

**Leberzysten** werden häufig als Zufallsbefunde im Rahmen der Bildgebung beobachtet. Sie sind eigentlich primäre Erkrankungen der intra- oder extrahepatischen Gallenwege und haben im klinischen Alltag v. a. differentialdiagnostische Bedeutung bei der Abgrenzung von malignen Veränderungen.

**Biliäre Zystenadenome** sind ebenfalls benigne Neoplasien der Gallengänge, die sich jedoch in der Regel im Leberparenchym finden und daher von anderen Lebertumoren abgegrenzt werden müssen.

Als **Peliosis hepatis** werden seltene, gutartige, angiomatoide Leberläsionen bezeichnet, die im Zusammenhang mit konsumierenden Erkrankungen wie Malignomen oder Tuberkulose auftreten können. Sie bestehen aus multiplen, blutgefüllten, intrahepatischen Hohlräumen, die das umgebende Lebergewebe in der Regel nicht beeinträchtigen. Klinisch sind sie meist inapparent und verursachen keine Beschwerden. Sie können thrombosieren und narbig abheilen.

Seit die Sonographie in der primären Diagnostik von Leberveränderungen eine zentrale Stellung eingenommen hat, treten sonographisch darstellbare, fokale Unterschiede im Fettgehalt des Leberparenchyms häufig als bildgebendes Phänomen in Erscheinung. Zonale Verfettungen, die v. a. bei Patienten mit Hyperalimentation oder Diabetes mellitus auftreten, stellen sich als echoreiche Areale mit z. T. „landkartenartiger“ Struktur dar. Als prognostisch bedeutsames, nichtneoplastisches Krankheitsbild ist in diesem Fall differentialdiagnostisch die nichtalkoholische Leberverfettung („nonalcoholic fatty liver disease“) zu berücksichtigen. Zonale Minderverfettungen stellen sich hingegen im Vergleich zum umgebenden Lebergewebe in der Regel echoarm dar. Beide Läsionen finden sich häufig relativ zentral in Nachbarschaft zur Vena portae oder ihren Ästen. Es handelt sich dabei nicht um Lebertumore.

**10.5.3 Maligne Neoplasien der Leber**

**Hepatozelluläres Karzinom (HCC)**

**Epidemiologie.** Mindestens 80% aller HCC treten in einer zirrhotischen Leber auf. Das HCC stellt mit einer Inzidenz von bis zu 4/100.000 in den Industrieländern und von bis zu 150/100.000 in einigen Regionen Afrikas und Asiens eine häufige Tumorerkrankung dar. Obwohl die Leberzirrhose an sich der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung des HCC ist, können Patientengruppen mit unterschiedlich hohem Risiko in Abhängigkeit von der Genese der Leberzirrhose sowie weiteren sekundären Risikofaktoren abgegrenzt werden (Tabelle 10.5-3). Gerade die Zunahme der chro-

	Genese der Leberzirrhose	Unabhängig vom Vorliegen einer Leberzirrhose
Hohes Risiko:	Virushepatitis (B und C) Hämochromatose Tyrosinämie Aflatoxingestion	Chronische Lebererkrankungen Zigarettenkonsum Männliches Geschlecht Alter >60 Jahre
Mittleres Risiko:	Chronischer Alkoholkonsum α-1-Antitrypsinmangel Autoimmunhepatitis	
Niedriges Risiko:	M. Wilson Primär biliäre Zirrhose (PBC) Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	

**Tabelle 10.5-3.** Risikofaktoren für die Hepatokarzinogenese. (Nach Kubicka et al. und Tsukuma et al.)

nischen Hepatitis C, die mit einer Latenz von ca. 10–30 Jahren zur Entwicklung eines HCC führen kann, ist für eine gesteigerte Inzidenz in den Industrieländern verantwortlich gemacht worden.

**Pathologie.** Das HCC tritt nicht selten und für den Verlauf der Erkrankung oft entscheidend multifokal in zirrhotisch vorgeschädigten Lebern auf. Das Vorliegen einer Kapsel ist prognostisch bei Vorliegen von Resektabilität als eher günstig zu bewerten. Einbruch in das Portalvenensystem oder in die Lebervenen sind hingegen ungünstige Zeichen. Histologisch zeigen sich Adenokarzinome mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden (gut differenzierte bis anaplastische Tumoren). Leberzellkarzinome können ein trabekuläres, pseudoglanduläres, zirrhoses oder solides Tumorstadium aufweisen. Sie werden im Gegensatz zum normalen Leberparenchym, das zu 80% über die Vena portae perfundiert wird, ausschließlich über Gefäße, die der A. hepatica entstammen, mit Blut versorgt. Auf Grund dieser pathologischen Tumorangiogenese kommt es zur Ausbildung hypervaskularisierter Tumoren, die sich deshalb für lokal interventionell-ablative Therapieverfahren wie Embolisation und Chemoembolisation eignen.

**Klinik.** Die Patienten stellen sich zunächst mit unspezifischen chronischen Oberbauchbeschwerden, gelegentlich auch mit einer Raumforderung im rechten Oberbauch und vereinzelt, bei Einblutung in den Tumor, mit massiven akuten Oberbauchschmerzen vor. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes, Gewichtsabnahme, Appetitlosigkeit und insbesondere eine rapide Verschlechterung einer vorbestehenden Leberzirrhose sind typische Zeichen dieses Tumors. Gelegentlich sind paraneoplastische Syndrome mit Hypoglykämie, Hypercholesterinämie und Polyglobulie zu beobachten. Die begleitenden Symptome der Leberzirrhose erlauben keine sichere klinische Differenzierung von Progress der Zirrhose und Entwicklung eines HCC; bis zum Beweis des Gegenteils sollte also eine klinische Verschlechterung im genannten Sinne immer den Verdacht auf die Entwicklung eines HCC lenken.

**Screening, Diagnostik und Staging.** Bei entsprechender klinischer Risikokonstellation (s. Tabelle 10.5-3), insbesondere bei einer Virushepatitis-assoziierten Leberzirrhose, sollten regelmäßige Screening-Untersuchungen mit Bestimmung des  $\alpha$ -Fetoproteins (AFP) im Serum und Ultraschalldiagnostik der Leber erfolgen. Eine Verbesserung der Prognose durch das HCC-Screening ist allerdings nicht sicher belegt. Für das AFP gilt, dass es bei ca. 70% der Patienten mit HCC über den Normwert von 10 ng/ml hinaus erhöht ist, dass es aber v. a. bei Patienten mit Leberzirrhose kei-

neswegs tumorspezifisch erhöht ist. Erst deutlich erhöhte Werte über 400 ng/ml können als diagnostisch angesehen werden; allerdings haben auch eine neu aufgetretene Erhöhung bzw. ein erneuter Anstieg des AFP hinsichtlich des Vorliegens eines HCC eine Aussagekraft. Da für eine Subgruppe der Patienten bei frühzeitiger Diagnosestellung (nämlich im UICC-Stadium I und II) potenziell kurative Therapien zur Verfügung stehen, ist ein Screening in 6-monatigen Intervallen bei Risikokonstellation gerechtfertigt; Ziel ist es, therapierbare Patienten rechtzeitig der adäquaten Therapie zuzuführen.

Die Diagnostik bei Verdacht auf ein HCC sollte neben Anamnese und Klinik die Bestimmung des AFP-Status, das aktuelle Stadium der Leberzirrhose nach Child-Pugh-Kriterien, eine Hepatitisserologie sowie bildgebende Verfahren umfassen. Neben der Sonographie der Leber und der übrigen intraabdominellen Organe stehen hier v. a. die 3-Phasen-Spiralcomputertomographie nach i.v.-Kontrastmittelbolusgabe oder die Magnetresonanztomographie mit eisenhaltigen Kontrastmitteln im Vordergrund. Das zuletzt genannte Verfahren, das auf der reduzierten Aufnahme superparamagnetischer Eisenoxidpartikel im HCC im Vergleich zum umgebenden nichttumörösen Lebergewebe beruht, hat eine der CT-Arterioportographie vergleichbare Sensitivität bei fehlender Invasivität. Der Einsatz von Angiographie und digitaler Subtraktionsangiographie erscheint daher in der Regel nicht mehr notwendig, ist jedoch v. a. in Verbindung mit einer regionalen Tumorthherapie in gleicher Sitzung zweckmäßig.

Eine histologische Sicherung z. B. mittels sonographisch oder CT-gesteuerter Punktion HCC-verdächtiger Leberläsionen sollte die Regel sein. Auf sie kann nach Expertenmeinung nur in folgenden Situationen verzichtet werden:

1. vor einem operativen Eingriff zur Tumorthherapie (z. B. Leberteileresektion oder orthotope Lebertransplantation),
2. bei mutmaßlichem HCC ohne tumorspezifische Therapieoption und
3. bei charakteristischer Befundkonstellation in den bildgebenden Verfahren und diagnostischem AFP.

Das Staging kann nach TNM/UICC-Kriterien erfolgen (Tabelle 10.5-4). Eine weitere Möglichkeit des klinischen Stagings mit prognostischem Aussagegewert entsprechend Tumorgröße und Leberfunktion, die bei zugrunde liegender Zirrhose von wesentlicher Bedeutung ist, wurde von Okuda erarbeitet (Tabelle 10.5-5).

**Therapie.** Die chirurgische Therapie in den UICC-Stadien I und II ist in Form einer Leberteileresektion oder einer totalen Hepatektomie mit folgender orthotoper Lebertransplantation (OLT) nach wie vor der einzige

TNM-Klassifikation			
<b>T – Primärtumor</b>			
T <sub>X</sub>	Keine Beurteilung möglich		
T <sub>0</sub>	Kein Anhalt für Primärtumor		
T <sub>is</sub>	Carcinoma in situ		
T <sub>1</sub>	Solitärer Knoten <2 cm, ohne Gefäßinvasion		
T <sub>2</sub>	Solitärer Knoten <2 cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren begrenzt auf einen Leberlappen, alle <2 cm, ohne Gefäßinvasion Solitärer Knoten >2 cm, ohne Gefäßinvasion		
T <sub>3</sub>	Solitärer Knoten >2 cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren begrenzt auf einen Leberlappen, alle <2 cm, mit Gefäßinvasion Multiple Tumoren begrenzt auf einen Leberlappen, einer >2 cm, mit oder ohne Gefäßinvasion		
T <sub>4</sub>	Multiple Tumoren in mehr als einem Leberlappen Tumor(en) mit Befall eines größeren Astes der V. portae oder der Vv. hepaticae Tumor(en) mit Invasion von Nachbarorganen (außer Gallenblase) Tumor(en) mit Perforation des viszeralen Peritoneums		
<b>N – Beteiligung der regionären Lymphknoten</b>			
N <sub>X</sub>	Keine Beurteilung möglich		
N <sub>0</sub>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen		
N <sub>1</sub>	Regionäre Lymphknotenmetastasen		
<b>M – Fernmetastasen</b>			
M <sub>X</sub>	Keine Beurteilung möglich		
M <sub>0</sub>	Keine Fernmetastasen		
M <sub>1</sub>	Fernmetastasen		
<b>UICC-Stadieneinteilung</b>			
Stadium I	T <sub>1</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium II	T <sub>2</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium III A	T <sub>3</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium III B	T <sub>1</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>2</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T <sub>3</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Stadium IV A	T <sub>4</sub>	Jedes N	M <sub>0</sub>
Stadium IV B	Jedes T	Jedes N	M <sub>1</sub>

**Tabelle 10.5-4.** TNM/UICC-Stadieneinteilung von Lebertumoren (gültig für HCC und CCC)

Kriterium	Grenzwert („cut-off“)	Prognose <sup>b</sup>
Tumorgroße <sup>a</sup>	>50% „+“, <50% „-“	
Aszites	Klinisch nachweisbar „+“, klinisch nicht nachweisbar „-“	
Serumalbumin	<3 g/dl „+“, >3 g/dl „-“	
Serumbilirubin	>3 mg/dl „+“, <3 mg/dl „-“	
Stadium	Anzahl der „+“	
I	0	8,3
II	1–2	2,0
III	3–4	0,7

**Tabelle 10.5-5.** Staging des HCC und Prognose nach Okuda-Kriterien. (Nach Schafer u. Sorrell)

<sup>a</sup> größter Tumordurchmesser vs. größter Leberdurchmesser  
<sup>b</sup> Mittlere Überlebenszeit in Monaten ohne tumorspezifische Therapie

kurative Ansatz bei HCC (Tabelle 10.5-6). Wesentliche Einflussfaktoren auf die Operabilität eines HCC stellen Anzahl der Tumoren, Größe der Tumoren und Befallsmuster in der Leber dar. Fernmetastasierung, eine fortgeschrittene Leberzirrhose (Child-Pugh-Stadium B oder C) sowie schwere Begleiterkrankungen schließen ein chirurgisches Vorgehen in der Regel aus. Bei Resektion von unifokalen HCC <5 cm erreichen die Fünfjahresüberlebensraten in Deutschland bei selektionierter Patienten bis zu 70%, allerdings muss eine hohe Rezidivrate von 70–100% innerhalb von 5 Jahren auf Grund der multizentrischen Genese in zirrhotisch

umgebauter Leber berücksichtigt werden. Daher erscheint die OLT als kurativer Ansatz konsequenter, da dabei das zirrhotisch umgebaute Organ und die Funktionseinschränkung beseitigt werden. In frühen HCC-Stadien (T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) scheinen die Erfolge der OLT mit Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 80% besser als die der Teilresektion zu sein, was für fortgeschrittene Tumorstadien aber nicht mehr gilt. Daher wurden als Grenze für die OLT Patienten mit unifokalen HCC <5 cm oder multifokalen HCC <3 cm mit maximal 3 Tumorherden angegeben. Tumorrezidive finden sich auch nach OLT am häufigsten im Lebertransplantat,



Tabelle 10.5-6. Übersicht über die Therapiemöglichkeiten bei HCC einschließlich Evidenzgrad und -stärke

Therapieoption	Indikation	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Potenziell kurativ</b>			
Leberteilresektion	Leberzirrhose Child A UICC-Stadium I-II Keine portale Hypertension Solitärer Tumor <5 cm	IV	C
Perkutane Ethanolinstillation (PEI) bzw. Radiofrequenz-Thermoablation (RFTA)	Inoperables HCC (z. B. Leberzirrhose Child-Pugh A/B) Tumoren <3 cm Wiederholte Durchführung; auch als palliatives Verfahren	III	B
Orthotope Lebertransplantation (OLT)	Leberzirrhose Child-Pugh A–C UICC-Stadium I–II <i>oder</i> solitärer Tumor <5 cm <i>oder</i> max. 3 Tumoren <3 cm	II-b	B
<b>Palliativ</b>			
Transarterielle Embolisation/Chemoembolisation (TAE/TACE)	Tumor(en) bildgebend darstellbar Patient ausreichend belastbar (Karnofsky-Index >60%) Bei hochselektiver TACE und stringenter Patientenselektion: Zwei- bzw. Dreijahresüberleben signifikant besser	III	B
Laserinduzierte Thermotherapie (LITT)	Tumor(en) bildgebend darstellbar Patient ausreichend belastbar (Karnofsky-Index >60%) Cave: keine Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate	IV	C
Intraarterielle <sup>131</sup> Jod-Lipiodol-Embolisation	Tumor(en) bildgebend darstellbar Patient ausreichend belastbar (Karnofsky-Index >60%) Belastung geringer als bei TACE Cave: keine Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate	III	B
Kryotherapie	Lokal ablatives Verfahren Operativer Eingriff	IV	C C
Systemische Chemotherapie (z. B. mit Doxorubicin)	Systemische Erkrankung Alle 3–4 Wochen 50–75 mg/m <sup>2</sup> KOF Ansprechrate max. 20% Cave: keine Verbesserung der Fünfjahresüberlebensrate	III	
Therapie mit Hormonanaloga: Tamoxifen Octreotide	– Tamoxifen obsolet Octreotide derzeit nur im Rahmen von kontrollierten Studienprotokollen	– I-b IV	– E C

was die Bedeutung einer sorgfältigen Indikationsstellung unterstreicht.

Weitere Therapieansätze lassen sich in lokoregionär-ablative Therapieverfahren wie perkutane Ethanolinjektion (PEI), transarterielle Embolisation (TAE) und Chemoembolisation (TACE), derzeit zurückhaltend zu betrachtende Verfahren wie laserinduzierte Thermotherapie (LITT) und Kryochirurgie sowie in systemische Therapieansätze wie Chemotherapie und Hormontherapie unterteilen. Für alle diese Verfahren (mit Ausnahme der TACE) gilt, dass die Wirksamkeit auf die Überlebenszeit trotz teilweise nachgewiesener Reduktion des Tumors nicht belegt ist. Hierbei gilt, dass die lokoregionären Therapieverfahren nur an mit der

Methode erfahrenen Zentren möglichst im Studienkontext durchgeführt werden sollten. Die perkutane Ethanolinjektion empfiehlt sich v. a. bei nichtoperablen Tumoren <3 cm, in die sonographisch gesteuert 95%iges Ethanol injiziert wird. Allerdings erfordert diese Therapie eine hohe Patienten-Compliance, da mehrere Sitzungen notwendig sind. Bei Patienten in frühen Tumorstadien (T<sub>1</sub>/T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>) scheinen die Überlebenszeiten bei dieser Technik der Resektion in etwa vergleichbar. Bei diesen Patienten kann daher die PEI (und in Zukunft evtl. auch weitere perkutane Techniken wie die Radiofrequenz-Thermoablation RFTA) in mit der Durchführung erfahrenen Zentren sogar als potenziell kurativ betrachtet werden. Für die hoch-

selektive Chemoembolisation (TACE) konnte eine gute Wirksamkeit im Hinblick auf Nekroseinduktion der Tumorknoten nachgewiesen werden. Als einziges palliatives Verfahren kann die TACE einen signifikanten Überlebensvorteil erreichen. Dies setzt jedoch eine stringente Patientenselektion nach folgenden Kriterien voraus:

- keine kurative Therapieoption
- ausreichende Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A und B), keine Enzephalopathie
- Tumorgröße <9 cm, hypervaskularisierter Herdbefund
- keine Pfortader- oder A. hepatica-Thrombose, keine detektierbare Gefäßinvasion
- kein hepatofugaler Fluss
- keine extrahepatischen Manifestationen
- keine therapierefraktäre Aszites

Als häufige Nebenwirkungen können v. a. Fieber, Schmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Aszites auftreten; in der Regel sind diese jedoch mit entsprechenden periinterventionellen Maßnahmen zu beherrschen. Ob die intraarterielle Applikation von <sup>131</sup>Jod-Lipiodol bei besserer Verträglichkeit im Vergleich zur TACE auch vergleichbare Erfolge erbringen kann, ist derzeit unklar. Die Chemotherapie z. B. mit Doxorubicin kann als nicht ausreichend gesichert gelten und daher nicht generell empfohlen werden. Ansätze zu einer Hormonrezeptor-vermittelten Therapie mit dem Antiöstrogen Tamoxifen haben sich in doppelblinden plazebokontrollierten Studien als nicht wirksam auf die Überlebenszeit gezeigt. Neue Therapieansätze mit dem Somatostatinanalogon Octreotide im Rahmen klinischer Studien bleiben abzuwarten.

**Nachsorge.** Zur Tumornachsorge werden derzeit zur frühzeitigen Detektion von Tumorrezidiven nach operativer Therapie sonographische Kontrollen des Oberbauchstatus sowie die AFP-Verlaufskontrolle empfohlen. Röntgenthoraxkontrollen dienen dem Nachweis von Lungenfiliae als häufigster extrahepatischer Manifestation des HCC, die im Einzelfall einer Resektion zugeführt werden können. Strategien zur sekundären Chemoprävention von Zweittumoren (z. B. Polyphenolsäure) befinden sich in der Entwicklung, eine Bewertung oder Empfehlung kann derzeit jedoch noch nicht abgegeben werden.

#### **Fibrolamelläres hepatozelluläres Karzinom**

Das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom stellt eine seltene, aber wichtige Differentialdiagnose zum HCC v. a. bei jüngeren Patienten ohne Risikofaktoren (insbesondere ohne Leberzirrhose) dar. Das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom besteht histologisch aus gleichförmigen, eosinophilen Zellen, die durch feine

Bindegewebsstränge septiert werden. Mitosen finden sich vergleichsweise selten. Häufig asymptomatisch stellen sich die Patienten gelegentlich mit einer Leberraumforderung oder rechtsseitigen Oberbauchbeschwerden vor. Die Diagnostik entspricht der des HCC, wobei das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom keine Erhöhung des AFP zeigt. Die definitive Abgrenzung zum HCC kann nur durch histologische Sicherung erfolgen.

Therapeutisch sollte das fibrolamelläre hepatozelluläre Karzinom einer Operation zugeführt werden. Da es sich häufig besser gegenüber dem normalen Lebergewebe demarkiert und die Patienten in der Regel keine zirrhotisch vorgeschädigte Leber aufweisen, ist die Resektion oder die orthotope Lebertransplantation (OLT) mit Fünfjahresüberlebensraten von 40–70% bzw. Zehnjahresüberlebensraten von 25–50% das adäquate Therapieregime.

#### **Angiosarkom**

Das Angiosarkom, ein sehr seltener mesenchymaler Lebertumor mit einer Inzidenz von unter 1/1.000.000, ist kausal mit der Exposition gegenüber dem nicht mehr eingesetzten Röntgenkontrastmittel Thorotrast und PVC in Zusammenhang gebracht worden. Arbeitsmedizinische Anstrengungen, um die PVC-Exposition bei Beschäftigten in der PVC-synthetisierenden Industrie zu reduzieren, haben sich hinsichtlich Reduktion der Inzidenz wirksam gezeigt. Das Angiosarkom der Leber tritt vorwiegend in der 6. oder 7. Lebensdekade und häufiger bei Männern als bei Frauen auf (Geschlechterverhältnis 4:1).

Die Symptome ähneln denen anderer Lebertumoren, wobei ein Teil der Patienten eine Splenomegalie mit wirksamer Thrombozytopenie entwickelt. Die Diagnostik beinhaltet insbesondere auch die Angiographie, in der sich eine Kontrastierung in der frühen arteriellen Phase zeigt. Eine histologische Sicherung mittels Entnahme einer Biopsie ist mit einem hohen Blutungsrisiko behaftet und sollte deshalb unterbleiben. Eine gesicherte erfolgreiche Therapie ist derzeit nicht bekannt.

#### **LITERATUR**

- Angulo P (2002) Nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med* 346: 1221–1231
- Bennett WF, Bova JG (1990) Review of hepatic imaging and a problem oriented approach to liver masses. *Hepatology* 12: 761–775
- Bruix J, Sherman M, Llovet JM et al. (2001) Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. *J Hepatol* 35: 421–430
- Caselmann WH, Blum HE, Fleig WE, Huppert PE, Ramadori G, Schirmacher P, Sauerbruch T (1999) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten zur Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms. *Z Gastroenterol* 37: 353–365

- Craig JR, Peters RL, Edmondson HA (1989) Tumors of the liver and intrahepatic bile ducts. In: Armed Forces Institute of Pathology (ed) Atlas of tumor pathology, 2nd series. Washington DC, 26, 1
- El-Serag HB, Mason AC (1999) Rising incidence of hepatocellular carcinoma in the United States. *N Engl J Med* 340: 745–750
- Groupe d'Etude et de Traitement du Carcinome Hepatocellulaire (1995) A comparison of lipiodol chemoembolization and conservative treatment for unresectable hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 332: 1256–1261
- Herold C, Reck T, Fischler P et al. (2002) Prognosis of a large cohort of patients with hepatocellular carcinoma in a single European centre. *Liver* 22: 23–28
- Jenkins RL, Johnson LB, Lewis WD (1994) Surgical approach to benign liver tumors. *Semin Liver Dis* 14: 178–189
- Kouroumalis E, Skordilis P, Thermos K, Vasilaki A, Moschandrea J, Manousos ON (1998) Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 42: 442–447
- Kubicka S, Rudolph L, Manns MP (1997) Hepatozelluläres Karzinom: Diagnostik und multimodale Therapie. *Internist* 38: 954–962
- Lam CM, Lo CM, Yuen WK, Liu CL, Fan ST (1998) Prolonged survival in selected patients following surgical resection for pulmonary metastasis from hepatocellular carcinoma. *Br J Surg* 85: 1198–2000
- Livraghi T, Goldberg SN, Lazzaroni S, Meloni F, Solbiati L, Gazelle GS (1999) Small hepatocellular carcinoma: treatment with radio-frequency ablation versus ethanol injection. *Radiology* 210: 655–661
- Llovet JM, Real MI, Montana X et al. (2002) Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1734–1739
- Lo CM, Ngan H, Tso WK et al. (2002) Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 35: 1164–1171
- Mazzaferro V, Regalia E, Doci R et al. (1996) Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 334: 693–699
- Muto Y, Moriwaki H, Ninomiya M et al. (1996) Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyphenolic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 334: 1561–1567
- Okuda K (2000) Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 32: 225–237
- Raoul JL, Guyader D, Bretagne JF et al. (1997) Prospective randomized trial of chemoembolization versus intra-arterial injection of <sup>131</sup>I-labelled iodized oil in the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 26: 1156–1161
- Reimer P, Jähnke N, Fiebich M, Schima W, Marx C, Holzknecht N, Saini S (2000) Hepatic lesion detection and characterization: Value of nonenhanced MR imaging, superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging, and spiral CT-ROC analysis. *Radiology* 217: 152–158
- Saini S (1997) Imaging of the hepatobiliary tract. *N Engl J Med* 336: 1889–1894
- Schafer DC, Sorell MF (1999) Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 353: 1253–1257
- Vilana R, Bruix J, Bru C, Ayuso C, Sole M, Rodes J (1992) Tumor size determines the efficacy of percutaneous ethanol injection for the treatment of small hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 16: 353–357
- Vogl TJ, Hammerstingl R, Schwarz W et al. (1996) Superparamagnetic iron oxide-enhanced versus gadolinium-enhanced MRI imaging for differential diagnosis of focal liver lesions. *Radiology* 198: 881–887

## 10.6

### Lebertransplantation und Anschlusstherapie

MATTHIAS J. BAHR, KLAUS H.W. BÖKER  
UND MICHAEL P. MANNS

#### 10.6.1

##### Einleitung

Durch die verbesserte chirurgische Technik, die Definition der Indikationen, vor allem aber durch die Einführung moderner Immunsuppressiva hat sich die Lebertransplantation zu einem Routineverfahren entwickelt. Bis Mitte 2000 lag die Zahl der in Europa transplantierten Lebern bei fast 40.000. In Deutschland werden etwa 700 Lebern pro Jahr transplantiert.

#### 10.6.2

##### Indikation und Kontraindikationen

Fünf verschiedene Indikationsgruppen zur Lebertransplantation werden unterschieden (Evidenz III, IV):

1. chronisches Leberversagen,
2. akutes Leberversagen,
3. benigne und maligne Raumforderungen der Leber,
4. metabolische Lebererkrankungen mit extrahepatischer Symptomatik und
5. anatomische Missbildungen.

Die Indikationen und Kontraindikationen zur Lebertransplantation wurden von der „Ständigen Kommission Organtransplantation“ der Bundesärztekammer definiert.

Unabhängig von der Ätiologie wird bei Patienten mit Leberzirrhose ab dem Child-Pugh-Stadium B ( $\geq 7$  Score-Punkte) die grundsätzliche Indikation zur Lebertransplantation gesehen. Patienten mit alkoholtoxischer Leberzirrhose müssen mindestens 6 Monate abstinent sein. Bei chronischer Hepatitis B muss der quantitative HBV-DNA-Nachweis ohne Amplifikation negativ sein.

Die Indikation zur Transplantation bei akutem Leberversagen richtet sich nach den King's-College-Kriterien: Entweder

- INR  $>6.7$  (Quick  $<10\%$ ) oder drei der folgenden Kriterien:
- ungünstige Ätiologie (kryptogene Hepatitis, Halothanhepatitis, Medikamententoxizität),
- Ikterus mehr als 7 Tage vor Auftreten der Enzephalopathie,
- Alter  $<10$  oder  $>40$  Jahre,
- INR  $>4$  (Quick  $<17\%$ ),
- Bilirubin  $>300 \mu\text{mol/l}$ .

Bei der *Paracetamolintoxikation* bestehen gesonderte Kriterien: Arterieller pH <7.3 oder alle folgenden: INR >6.7 (Quick <10%), Kreatinin >300 µmol/l, Enzephalopathie 3–4 Grad. Zusätzlich ist das akute Leberversagen bei folgenden Ätiologien fast immer irreversibel: akuter M. Wilson, akute Autoimmunhepatitis und akutes Budd-Chiari-Syndrom.

Hepatozelluläre Karzinome werden nur in Frühstadien transplantiert. Daneben werden Hepatoblastome, epitheloide Hämangioendotheliome und Metastasen neuroendokriner Tumoren transplantiert. Cholangiozelluläre Karzinome und Metastasen anderer Tumoren sind keine Transplantationsindikation. Ausgewählte benigne Raumforderungen können eine Transplantationsindikation darstellen: z. B. polyzystische Leberdegeneration, hepatische Adenomatose.

Metabolische Lebererkrankungen mit primärer Schädigung extrahepatischer Organe können durch eine Lebertransplantation behandelt werden, z. B. die primäre Amyloidose. Zu den ontogenetischen Lebererkrankungen, die transplantiert werden, gehören die Gallenwegatresie und das Caroli-Syndrom.

Alle Erkrankungen oder Befunde, die den Erfolg der Transplantation ernsthaft in Frage stellen, gelten als Kontraindikationen (Evidenz IV). Dazu zählen insbesondere nicht kurativ behandelte extrahepatische Malignome, klinisch manifeste extrahepatische Infektionskrankheiten, die HIV-Infektion und schwerwiegende andere Organerkrankungen.

### 10.6.3

#### Organisation der Lebertransplantation

Lebertransplantationen werden ausschließlich in spezialisierten Zentren vorgenommen. Stadium und Aktivität der Erkrankung werden evaluiert, um die Diagnose zu sichern und begleitende Leberschäden anderer Ätiologie auszuschließen. Außerdem werden das kardiopulmonale Operationsrisiko ermittelt, Kontraindikationen ausgeschlossen und operationsrelevante anatomische Besonderheiten festgestellt. Die Meldung zur Lebertransplantation erfolgt an die EUROTRANSPLANT-Zentrale in Leiden, Niederlande.

Es existieren fünf Meldestufen unterschiedlicher Dringlichkeit (T1–T5). T1 (HU: „high urgency“) ist die dringlichste Meldestufe für Patienten mit akutem Leberversagen und akutem Transplantatversagen. Ein Organ steht in der Regel innerhalb weniger Stunden bis Tage zur Verfügung. Chronische Lebererkrankungen werden je nach Dringlichkeit mit T2–T4 eingestuft. Auf Grund des Organmangels sind Wartezeiten zwischen 3 Monaten und 2 Jahren üblich. Patienten, die passager nicht transplantiert werden können oder sollen, verbleiben auf der Wartestufe T5 (NT: nicht transplantabel).

### 10.6.4

#### Technik der Lebertransplantation

Die übliche Technik der Lebertransplantation besteht in der kompletten Hepatektomie des erkrankten Organs mit orthotoper Implantation der Spenderleber. Dabei wird die Gallenblase entfernt. Eine Lebertransplantation dauert durchschnittlich 4–5 Stunden. Bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis wird als Besonderheit die Gallenweganastomose als Hepatikojejunostomie angelegt (Evidenz IV).

Bei qualitativ guten Organen kann eine Aufteilung in linken und rechten Leberlappen erfolgen (Splitleber), die dann auf zwei Empfänger transplantiert werden (Evidenz IV). Diese Technik wurde zunächst nur für Erwachsener-Kind-Paare angewendet, kann aber auch für zwei erwachsene Empfänger verwandt werden. Mit der zunehmenden Erfahrung in der Splitleberteknik hat man seit einigen Jahren begonnen, auch Leberlappen von lebenden, verwandten, erwachsenen Spenden zur Transplantation zu verwenden (Verwandtenspende).

Da beim akuten Leberversagen das Potential zur Regeneration besteht, wird in besonderen Einzelfällen die Empfängerleber nicht entfernt und die Spenderleber zusätzlich implantiert (auxiliäre Transplantation). Diese Technik kann heterotop erfolgen. Bewährt hat sich die Entfernung des linken Leberlappens der Empfängerleber mit orthotoper Implantation der Spenderleber (APOLT).

### 10.6.5

#### Verlauf nach Lebertransplantation

Die Prognose nach Lebertransplantation ist mit Einjahresüberlebensraten von über 80% gut. Die meisten Patienten erlangen nach der Lebertransplantation eine volle persönliche und berufliche Rehabilitation. Regelmäßige Laborkontrollen zur Kontrolle des Transplantationserfolges sind obligat.

Zur Prävention von Abstoßungsreaktionen ist eine lebenslange immunsuppressive Therapie nötig. Die Basisimmunsuppression wird mit den Kalzineurininhibitoren Ciclosporin A oder Tacrolimus geführt (Evidenz III). Die Dosierung wird anhand der Vollblutspiegel gesteuert, wobei die individuellen Zielspiegel abhängig vom Zeitpunkt nach Transplantation, vom individuellen immunologischen Risiko und von den Nebenwirkungen festgelegt werden. Steroide (Prednisolon) werden in absteigender Dosierung innerhalb des ersten halben Jahres nach Transplantation eingesetzt und danach wenn möglich ausgeschlichen (Evidenz I-b, IV). Zur Intensivierung der Immunsuppression kann die Therapie um die Proliferationshemmer Azathioprin (Zieldosis 1–2 mg/kg) oder seit kürzerem Mycopheno-

lat Mofetil (Zieldosis 2-mal 1000 mg/Tag) ergänzt werden, was auch einen Verzicht auf Calcineurininhibitoren ermöglicht (Evidenz I-b, IV).

Durch die Immunsuppression besteht vor allem kurz nach der Transplantation eine erhöhte Infektionsgefahr. Quantitativ am bedeutsamsten sind Infektionen durch das Zytomegalievirus. Im Langzeitverlauf zählen Infektionen durch opportunistische Keime zur Ausnahme.

## LITERATUR

- Adam R, Cailliez V, Majno P et al. (2000) Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet* 356: 621–627
- Bundesärztekammer (2000) Empfehlungen zur Lebendorgan-spende. *Dt Arztebl* 97: A3287–3288
- Bundesärztekammer (2000) Richtlinien zur Organtransplantation gemäß §16 TPG. *Dt Arztebl* 97: A396–411
- Consensus statement on the live organ donor (2000) *J Am Med Assoc* 284: 2919–2926
- Denton MD, Magee CC, Sayegh MH (1999) Immunosuppressive strategies in transplantation. *Lancet* 353: 1083–1091
- European Liver Transplant Registry. [Http://www.eltr.fr/](http://www.eltr.fr/)
- Glück T, Schölmerich J (2000) Infektionen bei nicht-neuropenischen, immunkompromittierten Patienten. *Internist* 41: 1195–1204
- Keeffe EB (2001) Liver transplantation: Current status and novel approaches to liver replacement. *Gastroenterology* 120: 749–762
- Kohlhaw K, Schwarz R, Lübke P, Hartwig T, Berr F, Hauss J (2000) Klinische Studien in der Lebertransplantation. *Chirurg* 71: 667–675
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439–445
- Prösch S, Reinke P, Volk HD, Krüger DH (2000) Zytomegalievirusinfektionen bei Patienten nach Organtransplantation. *Internist* 41: 1253–1262
- van Hoek B, de Boer J, Boudjema K, Williams R, Corsmit O, Terpstra OT (1999) Auxiliary versus orthotopic liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 30: 699–705

## 10.7

### Portale Hypertension

NORBERT STEUDEL UND WOLFGANG E. FLEIG

#### 10.7.1

##### Ätiologie und Pathogenese

Die Pfortader entspringt aus dem Zusammenfluss von Vena lienalis, Vena mesenterica superior und Vena mesenterica inferior, wobei Letztere in zwei Dritteln der Fälle in die Vena lienalis mündet. In ihrem prähepatischen Verlauf nimmt sie Vena cystica, Venae pararumbilicales, Vena gastrica dextra et sinistra und die Vena praepylorica auf. Zahlreiche präformierte Anastomosen verbinden das Pfortader- mit dem oberen und unteren Hohlvenensystem. Bei einem mittleren Druck von 6 mmHg und einem bis zu 85% höheren Sauerstoffgehalt im Vergleich zum übrigen venösen System

trägt die Vena portae ungefähr 75% der Lebergesamtdurchblutung, die verbleibenden 25% werden von der Arteria hepatica beige-steuert. Zu einer Druckerhöhung in der Vena portae, zur **portalen Hypertension**, kommt es im Rahmen der Erhöhung des Flusswiderstandes und/oder einer Steigerung des Blutzufusses, sodass das Produkt aus Strömungswiderstand und transhepatischem Blutfluss den Pfortaderdruck bestimmt. In Abhängigkeit von der Lokalisation der Widerstandserhöhung unterscheidet man prä-, intra- und posthepatische Blockierungen.

Die morphologischen Veränderungen im Rahmen chronischer Lebererkrankungen mit zunehmender Zerstörung der Mikro-zirkulation im Leberläppchen bestimmen primär die Entwicklung der portalen Hypertension, jedoch tragen kontraktile Elemente auf sinusoidaler und extrasinusoidaler Ebene zu einer weiteren Widerstandserhöhung bei. Hier spielen neben dem verstärkten Einfluss endogener Vasokonstriktiva wie Norepinephrin, Angiotensin II und Vasopressin die verminderte intrahepatische Synthese und die Zirkulation von Stickstoffmonoxid (NO) eine entscheidende Rolle. Die Entwicklung einer systemischen und viszeralen hyperdynamen Zirkulation stellt ein multifaktorielles Phänomen dar und beeinflusst mit fortschreitendem Leberschaden zunehmend die portale Hypertension. Lokale endotheliale Mechanismen im Sinne einer verminderten Reagibilität glatter Gefäßmuskulatur auf vasokonstriktorische Reize bei gleichzeitiger Verminderung des sympathischen Gefäßtonus sind dabei ebenso von Bedeutung wie die erhöhte Konzentration von Vasodilatoren bei vermindertem Abbau derselben, so zum Beispiel Glukagon, Gallensäuren oder Prostaglandine. Als ein Hauptfaktor für die splanchnische Vasodilatation wird nach neueren Ergebnissen die exzessive Steigerung der mesenterial-arteriellen NO-Produktion mit konsekutiver Relaxation der glatten Gefäßmuskulatur angesehen.

#### 10.7.2

##### Folgen und Komplikationen

Die Folgen der portalen Hypertension bestimmen das klinische Bild, den Verlauf und die Prognose der zugrunde liegenden Erkrankung. Die größte klinische Bedeutung kommt der Ausbildung portosystemischer Kollateralen zu. Zirka 50% der Patienten mit portaler Hypertension entwickeln Ösophagusvarizen über die Kollateralisierung der V. coronaria ventriculi, V. gastrica dextra et sinistra oder Vv. gastricae breves. Dafür ist ein Schwellendruck in der Pfortader von wenigstens 10 mmHg nötig. Endoskopisch lassen sich außerdem gastrale und Fundusvarizen finden, auch ektope Varizen in Dünn- und Dickdarm werden gelegentlich klinisch relevant. Anorektale Varizen entstehen durch

Verbindungen der V. mesenterica inferior mit der V. rectalis superior et inferior, die über die V. iliaca in die V. cava inferior drainieren. Anastomosen zur vorderen Bauchwand bilden sich durch Wiedereröffnung der V. paraumbilicalis, die bei periumbilikalem Anschluss an die Vv. epigastricae superiores et inferiores das Caput medusae prägen.

Die portal-hypertensive Gastropathie ist wie die gastrale antrale vaskuläre Ektasie (GAVE-Syndrom, Wassermelonenmagen) eng mit der portalen Hypertension assoziiert und durch spezielle histomorphologische Veränderungen in der Magenschleimhaut charakterisiert.

Auf Organebene kommt es im Rahmen chronischer Lebererkrankungen mit portaler Hypertension zur Ausbildung intrahepatischer Shuntverbindungen zwischen Pfortaderästen und Lebervenen oder Leberarterien sowie zwischen Leberarterie und Lebervenen. Die funktionelle Bedeutung dieser Kurzschlussverbindungen ist jedoch bislang nicht ausreichend geklärt.

### 10.7.3

#### Klinik

Varizenblutungen sind bei fast der Hälfte der Patienten mit Ösophagus- oder Fundusvarizen zu erwarten. Schon die erste Blutungsepisode ist mit einer hohen Mortalität assoziiert. Innerhalb des ersten Jahres erleiden 40–80% der Patienten eine Rezidivblutung.

### 10.7.4

#### Diagnostik

Die Ösophagogastroduodenoskopie ist in der Diagnostik der portalen Hypertension von entscheidender Bedeutung. Der makroskopische Aspekt der Varizen kann zur Abschätzung des Blutungsrisikos herangezogen werden. Neben der Größe der Ösophagusvarizen ist das Auftreten von so genannten „cherry red spots“

und „blauen“ Varizen mit einem signifikant höheren Blutungsrisiko vergesellschaftet. Ein höheres Blutungsrisiko haben auch Patienten mit gleichzeitig vorliegenden Ösophagus- und Fundusvarizen. Schleimhautblutungen bei portal-hypertensiver Gastropathie oder GAVE-Syndrom sind deutlich seltener, aber auf Grund des häufig diffusen Charakters der Blutung schwerer zu beherrschen und zudem sehr rezidivfreudig.

### 10.7.5

#### Therapie

In der Primärprophylaxe von Ösophagusvarizenblutungen hat die Gabe von nichtselektiven Betablockern Priorität. Die Therapie mit Propranolol (Maximaldosis 150–160 mg/Tag) oder Nadolol stellt unter Beachtung der Kontraindikationen eine sichere und effektive Maßnahme zur Prävention einer Erstblutung dar. Eine uneinheitliche Datenlage existiert bezüglich des Einflusses auf die Überlebensrate. Alternativ bzw. in Kombination mit den Betablockern können Nitrate (Isosorbit-5-Mononitrat 2-mal 20–40 mg) eingesetzt werden. Die Wertigkeit der Gummibandligatur in der Primärprophylaxe ist derzeit noch Gegenstand klinischer Studien, während die Varizensklerosierung keinen Stellenwert hat.

Die akute Varizenblutung sistiert bei ungefähr 40% der Patienten spontan. Die hohe Mortalität, die zum großen Teil einer frühen Rezidivblutung anzulasten ist, erfordert jedoch eine umgehende Blutungskontrolle. Schon vor der Notfallendoskopie sollte eine medikamentöse Therapie mit Somatostatin oder Terlipressin begonnen werden, da bereits hiermit eine effektive Blutungskontrolle erzielt werden kann. Mit der nachfolgenden endoskopischen Gummibandligatur (Abb. 10.7-1), die der bisher favorisierten Sklerosierungsbehandlung bei akuter Ösophagusvarizenblutung wenigstens gleichwertig oder auf Grund der geringeren Nebenwirkungen sogar überlegen scheint, kann die Blutung bei

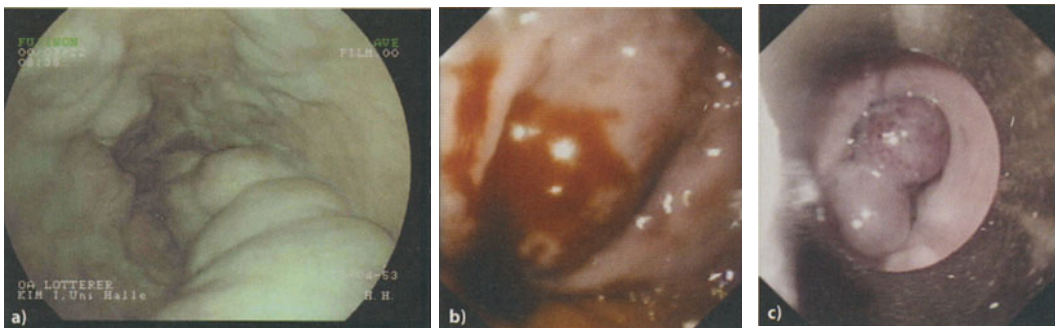


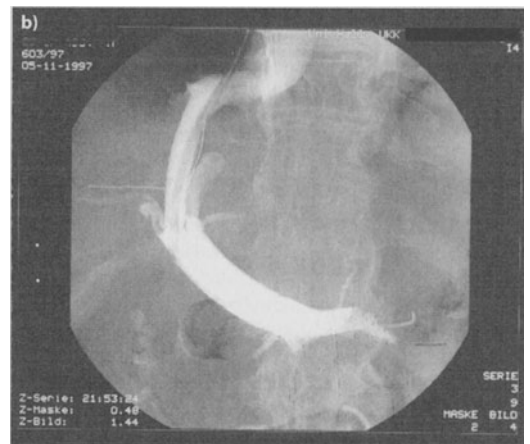
Abb. 10.7-1a–c. Ösophagusvarizen. a Ausgedehnte große Ösophagusvarizen ohne aktuelle Blutung; b frische Sickerblutung aus Ösophagusvarizen direkt am ösophagokardialen Übergang mit sog. Dünnstellen („red spots“); c Varizen unmittelbar nach endoskopischer Gummibandligatur

ca. 90% der Patienten kontrolliert werden. Zur Vermeidung einer frühen Nachblutung sollte die medikamentöse Therapie für 5 Tage beibehalten werden. Bei blutenden Fundusvarizen ist die Therapie der Wahl die endoskopische intravasale Injektion von Histoacryl. Für insbesondere auch diffuse Blutungen im Rahmen der portal-hypertensiven Gastropathie und der gastralen antralen vaskulären Ektasie (GAVE) stehen verschiedene thermische Verfahren zur Verfügung. Wegen der geringeren Kosten und der allgemein weiten Verbreitung hat sich unter den thermischen Verfahren die Argonplasmakoagulation durchgesetzt.

Ein wichtiger Bestandteil der Akuttherapie ist neben dem bedarfsadaptierten Ersatz von Blutkonserven und gerinnungsaktiven Produkten eine breite antibiotische Therapie, da alle Patienten mit einer gastrointestinalen Blutung ein erhöhtes Infektionsrisiko aufweisen, das wiederum mit einer frühen Rezidivblutung assoziiert ist. So konnte gezeigt werden, dass der Einsatz von Antibiotika in dieser Situation nicht nur die Infektionsrate vermindert, sondern auch das Überleben verbessert. Mittel der Wahl ist Norfloxacin (2-mal 400 mg/Tag für 7 Tage) oder ein modernes Cephalosporin.

In 10–20% der Fälle gelingt es nicht, die akute Blutung zum Stillstand zu bringen. Hier, wie bei therapieresistenten Ösophagusvarizenblutungen (zwei Blutungsrezidive nach endoskopischer Varizentherapie) auch, kommen als therapeutische Alternativen sowohl die chirurgische (mesenterikokavaler Interpositionshunt, distaler splenorealer Shunt) als auch die interventionelle Shuntanlage (TIPS: transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt, Abb. 10.7-2) in Frage. Die Datenlage zum Vergleich beider Techniken ist derzeit nicht ausreichend, um die Frage nach der wirksameren Therapieform eindeutig beantworten zu können. Beide Varianten führen in der überwiegenden Zahl der Fälle zur Blutungskontrolle, sind aber mit einer relativ hohen Rate an Spätkomplikationen assoziiert. Im Vordergrund stehen dabei portosystemische Enzephalopathie, Shuntinsuffizienz oder -verschluss. Derzeit wird auf Grund der deutlich geringeren Akutletalität in der Situation der unstillbaren Varizenblutung in der Regel dem TIPS der Vorzug gegenüber einem chirurgischen Verfahren gegeben werden.

Führt die endoskopische Therapie nicht zur Kontrolle der Blutung oder ist die Möglichkeit einer derartigen Intervention nicht gegeben, so kann die Einlage einer Sengstaken-Blakemore- oder einer Linton-Nachlas-Sonde (nur Magenballon, bei vermuteten Fundusvarizenblutungen) die Blutung bei über 90% der Patienten temporär zum Stillstand bringen. Eine anhaltende Blutstillung ist jedoch wesentlich seltener zu erwirken, sodass bei hoher Komplikationsrate (Ösophagusruptur, Ösophaguswandnekrosen) die Ballontam-



**Abb. 10.7-2a,b.** Anlage eines transjugulären, intrahepatischen, portovenösen Stentshunts (TIPS). a Direktes Splenoportogramm nach transjugulärer Pfortaderpunktion mit Darstellung von Milzvene, portalem Gefäßbett und portosystemischen Kollateralen; b Situation direkt nach Anlage des TIPPS mit weitgehendem Verlust der portalen Leberperfusion

ponade nur überbrückenden, Zeit gewinnenden Charakter haben kann.

Die Sekundärprophylaxe von Varizenblutungen ist die Domäne der interventionellen endoskopischen Therapie. Hierbei ist die Ligaturbehandlung einer Sklerosierung hinsichtlich Rezidivblutungsrate, Komplikationsrate sowie Anzahl und Dauer der endoskopischen Therapiesitzungen überlegen. Als Alternative kommt für Patienten mit guter Compliance auch die medikamentöse Therapie mit nichtselektiven Betablockern oder/und Nitraten in Betracht. Sowohl die interventionelle als auch die chirurgische Shuntanlage besitzen nur bei Patienten, die trotz endoskopischer oder medikamentöser Therapie wiederholte Rezidivblutungen erleiden (s. oben), einen Stellenwert in der Sekundärprophylaxe.

Evidenzbasierte Prophylaxe und Therapie der Varizenblutung		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Ösophagusvarizen</b>		
<b>Primärprophylaxe</b> (Verhinderung der Erstblutung)		
<i>Sinnvoll</i>		
Nichtselektive $\beta$ -Rezeptorenblocker (Propranolol, Nadolol)	I-a	A
Bei unzureichender Wirkung: ggf. Kombination mit 5-Isosorbidmononitrat	I-a	B
<i>Nicht sinnvoll</i>		
Endoskopische Sklerotherapie	I-a	E
Chirurgischer portosystemischer Shunt	I-a	E
TIPS	IV	C
<i>Gegenstand der Forschung</i>		
Endoskopische Gummibandligatur		
<b>Therapie der akuten Blutung</b>		
<i>Sinnvoll</i>		
Vasoaktive Medikamente:		
Terlipressin, Somatostatin (Octreotide)	I-a	A
Endoskopische Therapie (Ligatur, Sklerosierung)	I-a	A
Prophylaktische Breitspektrumantibiose (Chinolone, Cephalosporine)	I-a	B
<i>Bei Versagen dieser Therapie:</i>		
Ballonsondenblockade (nur passager)	II	B
TIPS	I-a	A
Chirurgischer portokavaler Shunt	I-a	A
<b>Sekundärprophylaxe</b> (Verhinderung der Rezidivblutung)		
<i>Sinnvoll</i>		
Vasoaktive Medikamente:		
Nichtselektive $\beta$ -Rezeptorenblocker, ggf. in Kombination mit 5-Isosorbidmononitrat	I-a	A
Endoskopische Gummibandligatur	I-a	A
<i>Bei wiederholter Rezidivblutung:</i>		
TIPS	I-a	A
Chirurgischer portosystemischer Shunt (distal splenorenal, mesocavaler H-Interpositionsshunt)	I-a	A
<i>Nicht sinnvoll</i>		
Endoskopische Sklerotherapie	I-a	D
<b>Fundusvarizen</b>		
<i>Sinnvoll</i>		
<i>Primärprophylaxe:</i>		
Vasoaktive Medikamente ( $\beta$ -Blocker, Nitrate)	IV	C
<i>Akutblutung:</i>		
Endoskopische Injektionstherapie mit Histoacryl	I-b	B

Terlipressin, Vasopressin (Octreotide)	IV	C
<i>Rezidivprophylaxe:</i>		
Vasoaktive Medikamente ( $\beta$ -Blocker, Nitrate)	IV	C
TIPS	IV	C
<i>Nicht sinnvoll:</i>		
Endoskopische Gummibandligatur	I-b	D

## LITERATUR

- Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R et al. (2002) Long-term results of endoscopic histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: A 10-year experience. *Surgery* 131: 176–181
- Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J (1997) Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute esophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Esophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 350: 1495–1499
- Ballet F, Chretien Y, Rey C, Poupon R (1988) Differential response of normal and cirrhotic liver to vasoactive agents. A study in the isolated perfused rat liver. *J Pharmacol Exp Ther* 244: 233–235
- Bathal PS, Grossmann HJ (1985) Reduction of the increased portal vascular resistance of the isolated perfused cirrhotic rat by vasodilators. *J Hepatol* 1: 325–329
- Bauer M, Zhang XJ, Bauer I, Clemens MG (1994) ET-1 induced alterations of hepatic microcirculation: sinusoidal and extra-sinusoidal sites of action. *Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol)* 267: G143–G149
- Benoit JN, Zimmermann B, Premen AJ, Go VLW, Granger DN (1986) Role of glucagon in splanchnic hyperemia of chronic portal hypertension. *Am J Physiol* 251: G674–G677
- Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N et al. (1981) Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 27: 213–218
- Bernard B, Cadranet JF, Valla D, Escolano S, Jarlier V, Opolon P (1995) Prognostic significance of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients: a prospective study. *Gastroenterology* 108: 1828–1834
- Berner JS, Gaing AA, Sharma R, Almenoff PL, Muhlfelder T, Korsten MA (1994) Sequela after esophageal varices ligation and sclerotherapy: a prospective randomised study. *Am J Gastroenterol* 89: 852–858
- DeFranchis R, Primignani M (1999) Endoscopic treatment for portal hypertension. *Semin Liver Dis* 19: 439–455
- Garcia N, Sanyal AJ (2001) Portal hypertensive gastropathy and gastric antral vascular ectasia. *Curr Treat Options Gastroenterol* 4: 163–171
- Garcia-Tsao G, Groszman RJ, Fisher RL, Conn HO, Atterbury CE, Glickman M (1985) Portal pressure, presence of gastroesophageal varices and variceal bleeding. *Hepatology* 5: 419–424
- Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK (1998) Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 27: 1207–1212
- Guarner C, Soriano G, Such J et al. (1992) Systemic prostacyclin in cirrhotic patients: relationship with portal hypertension and changes after intestinal decontamination. *Gastroenterology* 102: 303–309
- Gupta TK, Toruner M, Chung MK, Grossmann RJ (1998) Endothelial dysfunction and decreased production of nitric oxide in the intrahepatic microcirculation of cirrhotic rats. *Hepatology* 28: 926–931
- Hashizume M, Ohta M, Ueno K, Tanoue K, Kitano S, Sugimachi K (1993) Endoscopic ligation of esophageal varices compared with injection sclerotherapy: a prospective randomized trial. *Gastrointest Endosc* 39: 123–126



- Imperiale TF, Teran JC, McCullough AJ (1995) A meta-analysis of somatostatin versus vasopressin in the management of acute variceal hemorrhage. *Gastroenterology* 109: 1289–1294
- John T, Granger DN, Benoit JN (1993) Endogenous vasoconstrictor tone in intestine of normal and portal hypertensive rats. *Am J Physiol* 264: H171–H177
- Kleber G, Sauerbruch T, Ansari H, Paumgartner G (1991) Prediction of variceal hemorrhage in cirrhosis: A prospective follow-up study. *Gastroenterology* 100: 1332–1337
- Lauler DP (1993) An overview of the pathophysiology and management of portal hypertension and ascites. *J Hepatol* 17(Suppl2): 38–40
- Lebrec D (1993) Pharmacologic prevention of variceal bleeding and rebleeding. *J Hepatol* 17(Suppl2): 29–33
- Lebrec D, De Fleury P, Rueff B, Nahum H, Benhamou JP (1980) Portal hypertension, size of esophageal varices and risk of gastrointestinal bleeding in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 79: 1139–1144
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Lin CK, Huang JS, Hsu PI, Chiang HT (1997) Emergency banding ligation versus sclerotherapy for the control of active bleeding from esophageal varices. *Hepatology* 25: 1101–1104
- Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT (2001) A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 33: 1060–1064
- MacMathuna P, Westaby D, Williams R (1992) Portal hypertension: Pathophysiology, diagnosis and treatment. In: Millward-Sadler GH, Wright R, Arthur MJP (eds) *Wright's liver and biliary disease*, vol 2. Saunders, London, p 1296–1322
- Mesh CL, Joh T, Korthuis RJ, Granger DN, Benoit JN (1991) Intestinal vascular sensitivity to vasopressin in portal hypertensive rats. *Gastroenterology* 100: 916–921
- Mitra SK (1966) Hepatic vascular changes in human and experimental cirrhosis. *J Pathol Bacteriol* 92: 405–412
- Pak JM, Lee SS (1993) Vasoactive effects of bile salts in cirrhotic rats: In vivo and in vitro studies. *Hepatology* 18: 1175–1181
- Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S (1987) Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524–526
- Payen JL, Cales P, Voigt JJ et al. (1995) Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 108: 138–144
- Popper H, Elias H, Petty DE (1952) Vasculature pattern of the cirrhotic liver. *Am J Clin Pathol* 22: 717–729
- Ryan J, Sudhir K, Jennings G, Esler M, Dudley F (1993) Impaired reactivity of the peripheral vasculature to pressure agents in alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 105: 1167–1172
- Shibayama Y, Nakata K (1985) Localization of increased hepatic vascular resistance in liver cirrhosis. *Hepatology* 5: 643–647
- Terblanche J, Stieglmann GV, Krieger JE, Bornman PC (1994) Long-term management of variceal bleeding: the place of varix injection and ligation. *World J Surg* 18: 185–192

## 10.8

### Hepatische Enzephalopathie

MATTHIAS WETTSTEIN UND DIETER HÄUSSINGER

#### 10.8.1

##### Einleitung

Die hepatische Enzephalopathie (HE) ist eine funktionelle und damit potentiell reversible Störung des Zentralnervensystems als Folge akuter oder chronischer Hepatopathien. Zu unterscheiden ist die HE bei chro-

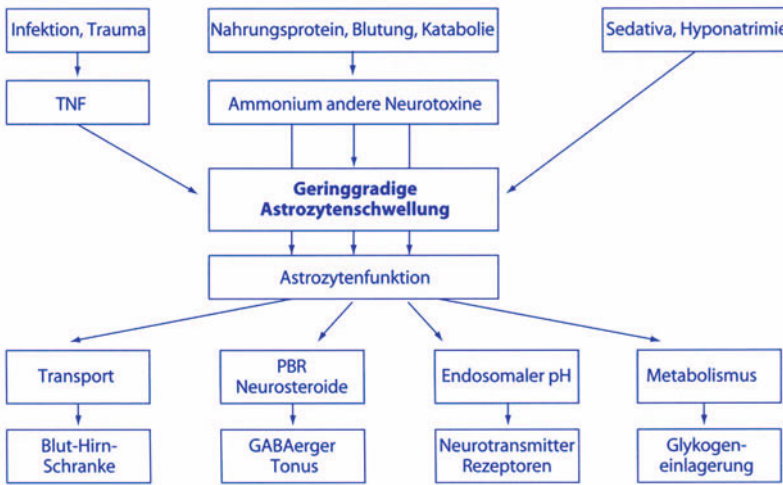
nischen Lebererkrankungen, bei der unterschiedliche neurologische und psychische Symptome auftreten, von der HE beim selteneren akuten Leberversagen, bei der eine Hirndrucksymptomatik im Vordergrund steht. Die HE ist eine der wichtigsten Komplikationen von Leberkrankheiten. Unter Zirrhosekranken sind – wenn man die latente Form der HE mit einbezieht – 50–70% davon betroffen.

#### 10.8.2

##### Pathogenese

Die Pathogenese der HE ist multifaktoriell und noch nicht endgültig geklärt (Abb. 10.8-1). Es handelt sich wahrscheinlich um eine metabolisch induzierte primäre Störung der Gliazellenfunktion, die sekundär die neuronale Funktion beeinträchtigt. Pathomorphologisch kommt es zu einer so genannten Alzheimer-Typ-II-Degeneration der Astrozyten. Von zentraler Bedeutung sind toxische Effekte von Ammoniak und anderen Substanzen, die teils direkt, teils durch eine infolge intrazellulärer Glutaminakkumulation und Modulation von Transportmechanismen hervorgerufene Astrozytenschwellung zur Änderung der Astrozytenfunktion und glioneuronalen Kommunikation führen. Bei der HE bei chronischen Lebererkrankungen bestehen Hinweise für ein geringgradiges chronisches Gliedem ohne Hirndrucksymptomatik, während bei den rascher auftretenden Veränderungen im Rahmen eines akuten Leberversagens die Hirndrucksymptomatik im Vordergrund steht und die Prognose bestimmt. Die mittels MR-Spektroskopie beim Zirrhosepatienten nachweisbare Depletion des Gehirns an osmoregulatorischen Substanzen (sog. Osmolyten) wie Inositol dürfte Ausdruck einer Gegenregulation sein. Ammoniak führt auch zu einer vermehrten Expression des peripheren Benzodiazepinrezeptors in Astrozyten, sodass eine gesteigerte Synthese von Neurosteroiden resultiert. Deren GABAerge Wirksamkeit erklärt unter anderem letztlich eine potente Neurodepression.

Hauptbildungsort von Ammoniak ist der Darm. Er entsteht hier teils unter dem Einfluss der intestinalen Flora, teils als physiologisches Stoffwechselprodukt der Darmmukosa. Bei Leberzirrhose mit portaler Hypertension und Umgehungskreisläufen oder nach Shunt-Anlage entgeht ein Teil des aus dem Darm resorbierten Ammoniaks der Entgiftung durch die Leber. Andererseits ist bei Leberzirrhose auch die Ammoniakentgiftung der Leber selbst gestört: In der normalen Leber wird durch die funktionelle Heterogenität der Hepatozyten mit periportal Harnstoffsynthese (hohe Kapazität zur Ammoniakentgiftung) und perivenöser Glutaminsynthese in den so genannten Scavenger-Zellen (hohe Affinität bei geringer Kapazität) gewährleistet, dass portal anflutender Ammoniak fast komplett



**Abb. 10.8-1.** Modell der Pathogenese der hepatischen Enzephalopathie. Verschiedene präzipitierende Faktoren führen zu einer Störung der Astrozytenzellhydratation (geringgradiges Hirnödem), einer wesentlichen, aber nicht der einzigen Ursache der Astrozytendysfunktion. GABA Gamma-Aminobuttersäure; PBR Benzodiazepinrezeptoren vom peripheren Typ; TNF Tumornekrosefaktor (modifiziert nach Häussinger et al.)

vor Erreichen der systemischen Zirkulation eliminiert wird. Bei Leberzirrhose ist die ammoniakentgiftende Leberzellmasse reduziert, was aber durch Stimulation des Harnstoffzyklus trotz der begrenzten Kapazität zunächst noch kompensiert werden kann. Von entscheidender Bedeutung ist jedoch die verminderte Funktion der perivenösen glutaminsynthetisierenden Scavenger-Zellen, sodass Ammoniak die Leber passieren kann.

**10.8.3 Klinik und Diagnostik**

Diagnosestellung, Stadieneinteilung und Verlaufskontrolle der hepatischen Enzephalopathie erfolgen in erster Linie anhand der klinischen Symptomatik (Tabelle 10.8-1) sowie psychometrischer Testverfahren. Die subklinische oder latente HE ist nur durch psychometrische Tests zu objektivieren. In diesem Stadium kann insbesondere die Feinmotorik bei erhaltener verbaler Intelligenz bereits deutlich beeinträchtigt sein.

Mit zunehmender Ausprägung der HE kommt es dann zur Einschränkung der Vigilanz bis hin zum Koma (Stadium IV). Schlafstörungen sind ein frühes Symptom der HE. Neurologische Symptome („flapping tremor“, i. e. Asterixis, Rigor, Krämpfe) können je nach Stadium hinzutreten.

Der Verlauf einer HE bei chronischen Lebererkrankungen kann akut, akut rezidivierend, chronisch oder chronisch rezidivierend sein. Bei akuten und akut rezidivierenden Verläufen lässt sich meist eine auslösende Ursache fassen. Chronische Verläufe sind bei älteren Patienten mit zusätzlicher Einschränkung der zerebralen Leistungsreserve oder nach Shunt-Verfahren häufiger.

Psychometrische Tests sind in der Lage, sowohl kognitive als auch psychomotorische Funktionen des Gehirns quantitativ zu erfassen. Grob orientierende Hinweise geben Rechentests (z. B. Subtraktion über Zehnergrenzen) oder Schriftprobe. Validierte und sowohl zur Verlaufskontrolle als auch zur Diagnostik der latenten HE geeignete Verfahren sind Zahlenverbin-

Stadium	Bewusstseinslage	Neuropsychiatrische Symptome	Neurologische Auffälligkeiten
Latente HE	Normal	Nur in psychometrischen Tests zu erfassen	Störung der Feinmotorik
Manifeste HE			
I	Leichte mentale Verlangsamung	Leichte Persönlichkeitsveränderungen, Konzentrationsschwäche, Schlafstörungen	Leichte Ataxie oder Tremor, Apraxie
II	Müdigkeit, Lethargie	Enthemmung, inadäquates Benehmen, zeitlich desorientiert	Hyperaktive Reflexe, Asterixis, verwachsene Sprache
III	Somnolenz	Zeitlich und örtlich desorientiert, Wahnvorstellungen, Aggressionen	Hyper- oder Hyporeflexie, Asterixis, Krämpfe, Rigor
IV	Koma	Fehlen	Zeichen des Hirndrucks

**Tabelle 10.8-1.** Stadieneinteilung der hepatischen Enzephalopathie

dungstest und Liniennachfahrtstest. Größeren apparativen Aufwand erfordern die Messung der Reaktionszeit oder die Computerpsychometrie, bei der mehrere psychomotorische Leistungen erfasst werden. Gemeinsam ist allen psychometrischen Verfahren, dass sie die Mitarbeit des Patienten erfordern und daher bei somnolenten und komatösen Patienten (Stadium III-IV) nicht anwendbar sind.

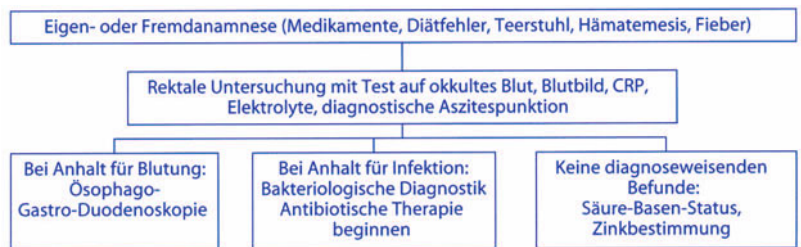
Weitere apparative Untersuchungen wie EEG, Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Magnetresonanztomographie haben ihren Stellenwert in erster Linie in der Differentialdiagnostik zu anderen Ursachen einer gestörten Hirnfunktion, bei der Verlaufskontrolle in Einzelfällen und bei wissenschaftlichen Fragestellungen. Das EEG zeigt mit zunehmendem Grad der HE eine Erniedrigung der Frequenz. Die Ableitung visuell evozierter EEG-Potentiale, insbesondere von Spätpotentialen (P300-Welle), korreliert besser mit dem Grad der HE. Die Computertomographie dient dem Ausschluss intrakranieller Prozesse, von Blutungen und Entzündungen sowie der Hirndruckdiagnostik bei akutem Leberversagen. Magnetresonanztomographie oder Magnetresonanztomographie zeigen bei HE ebenfalls Veränderungen, deren Aussagekraft derzeit noch untersucht wird. Eine kürzlich validierte zuverlässige Methode zur Quantifizierung und Verlaufsbeurteilung der HE ist die Bestimmung der Flimmerfrequenz.

Die Höhe der venösen Plasmaammoniakkonzentration korreliert schlecht mit dem Grad der HE. Bessere Ergebnisse werden mit arteriellen Blutproben erzielt, wobei eine sofortige Verarbeitung der Probe erforderlich ist (Schnelltest mittels Teststreifen oder auf Eis gekühlte Probe direkt ins Labor bringen). Eine einmalige Bestimmung des Plasmaammoniaks kann in der Differentialdiagnostik sinnvoll sein, wiederholte Bestimmungen zur Verlaufskontrolle sind jedoch entbehrlich und können die klinische Beurteilung keinesfalls ersetzen.

**10.8.4 Therapie**

Es liegen nur wenige plazebokontrollierte randomisierte Studien zur Therapie der HE vor. Die Beurteilung

Abb. 10.8-2. Stufendiagnostik zur Suche eines auslösenden Faktors einer hepatischen Enzephalopathie bei Leberzirrhose



von Studien zur Therapie der HE wird erschwert durch den variablen Spontanverlauf, die oft rasche Besserung nach Beseitigung auslösender Ursachen, kleine Fallzahlen und die Patientenselektion in vielen Studien. Obwohl die orale Laktulosetherapie als Goldstandard in der Therapie gilt, als solcher in vergleichenden Therapiestudien verwendet wird und sich in der klinischen Praxis bewährt hat, ist doch die Wirkung von Laktulose in keiner plazebokontrollierten Studie gesichert worden.

**Beseitigung auslösender Faktoren**

Wichtigste primäre Maßnahme in der Therapie einer HE ist die Identifizierung auslösender Ursachen, denn häufig kann die HE bereits durch deren Elimination wirkungsvoll behandelt werden (s. Übersicht und Abb. 10.8-2). Gastrointestinale Blutungen und Infektionen (z. B. eine spontan bakterielle Peritonitis) müssen therapiert werden. Sedativa und ggf. Diuretika sollten abgesetzt werden. Beim Nachweis eines Kalium- oder Zinkmangels wirkt sich eine entsprechende Substitution bisweilen günstig auf die HE aus. Eine metabolische Alkalose ist wichtig für die kompensatorische Hochregulation des Harnstoffzyklus und sollte daher nach Möglichkeit nicht ausgeglichen werden; bereits geringe metabolische Azidosen sollten mit Bicarbonat behandelt werden.

**Auslösende Faktoren einer hepatischen Enzephalopathie:**

- Gastrointestinale Blutung
- Eiweißexzess
- Infektionen
- Azotämie
- Diuretika
- Sedativa und Tranquillanzien
- Sonstige Ursachen: Traumata, operative Eingriffe, Obstipation, Elektrolytentgleisungen

**Nichtresorbierbare Disaccharide**

Laktulose und Laktitol sind nicht resorbierbare Disaccharide, die durch ihre laxierende Wirkung und durch Verschiebung des intestinalen pH-Wertes (Ansäuerung) die Bildung von Ammoniak im Darm vermindern. Die Wirkung von Laktuloseeinläufen ist gesichert. Die Wirksamkeit von oral verabreichter Laktulose ist im Vergleich zu oralen Aminoglykosiden, nicht

aber zu Placebo untersucht. Sie hat sich in der klinischen Praxis jedoch sowohl bei akuter HE als auch bei chronischer oder latenter HE als Standardtherapie durchgesetzt. Nach gastrointestinalen Blutungen wird Laktulose 1- bis 2-stündlich oral oder als Einlauf (500–1000 ml 20%ige Laktulose) appliziert. In der Langzeittherapie sollten zwei weiche Stühle am Tag angestrebt werden. Neuerdings verfügbare Applikationsformen als Pulver umgehen das Problem des süßlichen Geschmacks. Laktitol ist gleichermaßen wirksam wie Laktulose, wird von einigen Patienten jedoch besser toleriert.

### Antibiotika

Nicht resorbierbare Antibiotika sollen die proteinmetabolisierende Darmflora reduzieren. Neomycin wird in einer Dosierung von 3- bis 4-mal 1 g/Tag eingesetzt, gelegentlich auch in Dosierungen bis 12 g/Tag. Hierbei ist jedoch zu beachten, dass mit einer Resorption von 1–3% der verabreichten Dosis zu rechnen ist und Aminoglykoside oto- und nephrotoxische Nebenwirkungen haben können. Zur Dauertherapie sind Antibiotika daher ungeeignet. Bei Paromomycin (1–3 g/Tag) und Vancomycin scheint die Resorptionsrate geringer zu sein.

### Eiweißrestriktion und verzweigt-kettige Aminosäuren

Eiweißexzess kann eine HE auslösen oder verschlimmern. Obwohl der Effekt nicht durch Studien gesichert ist, wird eine Eiweißrestriktion auf etwa 1 g/kg KG/Tag bei chronischer HE empfohlen. Bei schweren Verläufen kann initial die Eiweißmenge für einige Tage auf 20–30 g/Tag limitiert werden. Eine Restriktion auf unter 1 g/kg KG/Tag führt jedoch auf Dauer zu Katabolie und ist daher ungünstig. Pflanzliches Protein unter Vermeidung von Fisch, Milch und Fleisch wird besser toleriert, eine rein vegetarische Kost wird auf Dauer von den Patienten aber meist nicht durchgehalten.

Das Aminosäuremuster im Serum bei Leberzirrhose ist charakterisiert durch eine Vermehrung der aromatischen Aminosäuren Tyrosin, Tryptophan und Phenylalanin. Die verzweigt-kettigen Aminosäuren Leuzin, Isoleuzin und Valin sind dagegen vermindert. Ein Ausgleich dieser Imbalance durch Substitution verzweigt-kettiger Aminosäuren führt zu einer Verbesserung der hepatischen und extrahepatischen Ammoniumentgiftung. Verzweigt-kettige Aminosäuren werden überwiegend nicht in der Leber, sondern in der Muskulatur abgebaut, hemmen den Proteinabbau in der Leber und stimulieren die Proteinsynthese.

Die parenterale Gabe einer adaptierten Aminosäurelösung mit erhöhtem Anteil verzweigt-kettiger Aminosäuren für 3–6 Tage bei höhergradiger HE wurde empfohlen, um die Bewusstseinslage zu bessern, doch haben verschiedene Studien widersprüchliche Ergeb-

nisse gebracht, sodass die Wirkung nicht gesichert ist. Dagegen ist belegt, dass durch orale Applikation verzweigt-kettiger Aminosäuren bei proteinintoleranten Patienten mit chronischer HE eine positive Stickstoffbilanz und eine Verbesserung der HE-Symptomatik erreicht werden kann. Eine latente HE wird ebenfalls gebessert.

### L-Ornithin-L-Aspartat

L-Ornithin-L-Aspartat verbessert unter anderem die Ammoniumentgiftung durch Bereitstellung von Aspartat, das als Kohlenstoffgerüst für die Glutaminsynthese in den perivenösen lokalisierten Scavenger-Zellen der Leber dient. Zusätzlich wird mit Ornithin ein Intermediat des Harnstoffzyklus in den periportal Hepatozyten zur Verfügung gestellt.

Bei intravenöser Infusion über mehrere Stunden konnte in placebokontrollierten Studien eine Reduktion der Ammoniakspiegel und eine klinische Besserung einer manifesten HE gezeigt werden. Die wirksame intravenöse Dosierung liegt bei 20–40 g täglich, wobei zentralnervöse Nebenwirkungen (Übelkeit und Erbrechen) selten auftreten, wenn eine Infusionsgeschwindigkeit von 10 g/h nicht überschritten wird. Auch bei oraler Applikation führt L-Ornithin-L-Aspartat in einer Dosierung von 3-mal 3–6 g/Tag im Vergleich zu Placebo zu einer Besserung einer manifesten chronischen HE.

### Weitere therapeutische Ansätze

In einer Studie wurde gezeigt, dass bei Zirrhotikern mit HE im Stadium I–II die wiederholte orale Applikation von Enterococcus-faecium-SF68-Präparationen im Vergleich zu Laktulose gleich oder besser wirksam und besser verträglich ist. Die Wirkung beruht offenbar auf einer Verdrängung proteolytischer Flora durch kohlenhydratabbauende Bakterien.

Bei Patienten in Stadium III oder IV der HE kann ein Therapieveruch mit dem Benzodiazepinrezeptorantagonisten Flumazenil (0,5–2 mg i.v.) unternommen werden, insbesondere wenn Hinweise auf die Einnahme von Tranquillizern an den Vortagen bestehen. Bessert sich die Bewusstseinslage, kann die Injektion alle 1–2 h wiederholt werden. Als Dauertherapie ist Flumazenil ungeeignet. Die Hoffnungen, durch Flumazenil bei HE generell günstige Effekte durch Antagonisierung endogener Benzodiazepine zu induzieren, haben sich nicht bestätigt. Da *Helicobacter pylori* im Magen durch Spaltung von Harnstoff ebenfalls Ammoniak produziert, wurde eine Eradikationsbehandlung bei *Helicobacter*-positiven Patienten mit HE empfohlen. Die Eradikationsbehandlung hat Einfluss auf den Verlauf des postprandialen Plasmaammoniakanstiegs, jedoch haben mehrere neuere Studien keinen signifikanten Effekt auf die HE gezeigt können.

Zirrhosepatienten weisen häufig erniedrigte Plasmaproteinspiegel auf und auf Grund theoretischer Überlegungen könnte ein Zinkmangel bei HE bedeutsam sein. Kontrollierte Studien zur Zinksupplementation bei HE erbrachten aber widersprüchliche Ergebnisse. Allerdings vermag Zinksubstitution die bei Zirrhosepatienten häufig nachweisbare Dunkeladaptationsstörung günstig zu beeinflussen.

Die HE ist eine häufige Komplikation nach Shunt-Verfahren zur Therapie der portalen Hypertension. Der transjuguläre intrahepatische portosystemische Stent-Shunt bietet gegenüber den chirurgischen Shunt-Verfahren den Vorteil, dass der Shunt-Durchmesser je nach Enzephalopathiegefährdung des Patienten angepasst werden kann und im Einzelfall bei neu aufgetretener, therapierefraktärer HE auch eine spätere Shunt-Reduktion erfolgen kann.

#### Evidenz der Therapieempfehlungen bei hepatischer Enzephalopathie

	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Laktuloseeinläufe	I-b	A
Laktulose oral	IV	B
Laktitol <sup>a</sup>	I-b	B
Neomycin <sup>a</sup>	I-b	B
Enterococcus faecium SF68 <sup>a</sup>	I-b	B
Ornithinaspartat i.v.	I-b	B
Ornithinaspartat oral	I-b	B
Benzoat <sup>a</sup>	I-b	B
Verzweigkettige Aminosäuren i.v.	I-a	C
Verzweigkettige Aminosäuren oral	I-b	B
Flumazenil	I-b	B
Zinksubstitution	I-b	C
Vegetarische Ernährung	II-a	B
Eiweißrestriktion	IV	B
Eradikation von <i>Helicobacter pylori</i>	II-b	D

<sup>a</sup> Kontrollierte Studien zeigen Gleichwertigkeit zu Laktulose; keine Placebokontrolle.

### 10.8.5

#### Hepatische Enzephalopathie bei akutem Leberversagen

Die Therapie erfolgt prinzipiell zunächst wie bei der akuten HE bei chronischen Lebererkrankungen, die Wirksamkeit der beschriebenen Maßnahmen ist jedoch meist begrenzt und nur vorübergehend. Entscheidend ist die Restitution der Leberfunktion. Häufig besteht ein Multiorganversagen mit Einschränkung der Nierenfunktion, Gerinnungsstörungen, metabolischen Entgleisungen, Infektionen, respiratorischen und zirkulatorischen Störungen, das eine differenzierte intensivmedizinische Therapie erfordert. Die Patienten sollten rechtzeitig hepatologischen Zentren zugewiesen werden, damit die Transplantationsindikation bereits vor Auftreten irreversibler Hirnschäden geprüft werden kann. Bei der HE im Rahmen eines akuten Leber-

versagens besteht meist eine zunehmende Hirndrucksymptomatik. Vermutlich kann die toxisch induzierte Gliaschwellung nicht schnell genug durch gegenregulatorische Mechanismen ausgeglichen werden. Die Gabe von Mannitol und Barbituraten zur Senkung des Hirndrucks ist vorteilhaft, während Steroide unwirksam sind. Tierexperimentell ist die intravenöse Gabe von Ornithinaspartat vorteilhaft, kontrollierte Studien beim Menschen gibt es aber noch nicht. Beim komatösen Patienten ist eine invasive Hirndruckmessung mittels epidural platzierter Druckaufnehmer zur Verlaufsbewertung und Indikationsstellung zur Lebertransplantation hilfreich. Neben der Lebertransplantation dürfte zukünftig die vorübergehende extrakorporale Leberersatztherapie das therapeutische Spektrum erweitern.

#### LITERATUR

- Butterworth RF (1993) Portal-systemic encephalopathy: a disorder of neuron-astrocytic metabolic trafficking. *Dev Neurosci* 15: 313–318
- Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seef L, Levy LL (1977) Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 72: 573–578
- Häussinger D (1998) Pathogenesis and treatment of chronic hepatic encephalopathy. *Digestion* 59(Suppl 2): 25–27
- Häussinger D, Kircheis G, Fischer R, Schliess F, vom Dahl S (2000) Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: a clinical manifestation of astrocyte swelling and low-grade cerebral edema. *J Hepatol* 32: 1035–1038
- Horst D, Grace ND, Conn HO et al. (1984) Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 4: 279–287
- Kircheis G, Nilius R, Berndt H et al. (1997) Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusion concentrate in patients with liver cirrhosis and hepatic encephalopathy: A placebo-controlled double-blind study. *Hepatology* 25: 1351–1360
- Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D (2002) Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. *Hepatology* 35: 357–366
- Loguercio C, Abbiata R, Rinaldi M, Romano A, Del Vecchio Blanco C, Coltori M (1995) Long-term effects of enterococcus faecium SF68 versus lactulose in the treatment of patients with cirrhosis and grade 1–2 hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 23: 39–46
- Morgan MY, Hawley KE (1987) A randomized double-blind trial of lactitol and lactulose in acute hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *Hepatology* 7: 1278–1284
- Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP (1989) Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 97: 1033–1042
- Plauth M, Egberts EH, Hamster W, Török M, Brand O, Fürst P, Dölle W (1993) Long-term treatment of latent portosystemic encephalopathy with branched-chain amino acids. A double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Hepatol* 17: 308–314
- Pomier-Layrargues G, Giguère JF, Lavoie J et al. (1994) Flumazenil in cirrhotic patients in hepatic coma: a randomized double-blind placebo-controlled crossover trial. *Hepatology* 19: 32–37
- Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagemüller E, Holm E (1993) Effect of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. *J Hepatol* 19: 424–430

Stauch S, Kircheis G, Adler G et al. (1998) L-ornithine-L-aspartate granulate in the treatment of latent and mild chronic hepatic encephalopathy (HE): A placebo-controlled double-blind study. J Hepatol 28: 856-864

ven Charakters einer sorgfältigen Indikationsstellung und der Grundkenntnis der Pathophysiologie. Dies gilt wegen der schlechten Prognose insbesondere für das hepatorenale Syndrom (HRS).

**10.9**  
**Aszites und hepatorenales Syndrom**  
JÜRGEN SCHÖLMECH

**10.9.1**  
**Einleitung**

Aszites, die Ansammlung freier Flüssigkeit in der Bauchhöhle, ist oft Symptom fortgeschrittener Erkrankungen. Die Behandlung bedarf wegen ihres palliativ-

**10.9.2**  
**Ätiologie und Pathogenese**

Aszites kann als Exsudat und Transsudat in Erscheinung treten. Neben seltenen Formen wie Aszites bei akuter Pankreatitis, Mesenterialvenenthrombose, Morbus Whipple, Schilddrüsenunterfunktion, Tuberkulose und verschiedenen entzündlichen Erkrankungen, die durch die Behandlung der Grunderkrankung therapiert werden, sind die wesentlichen Ursachen Malignome im Abdomen, die verschiedenen Formen des Pfortaderhochdrucks, vor allem bei Leberzirrhose, und der Aszites bei Einflussstauung ins rechte Herz.

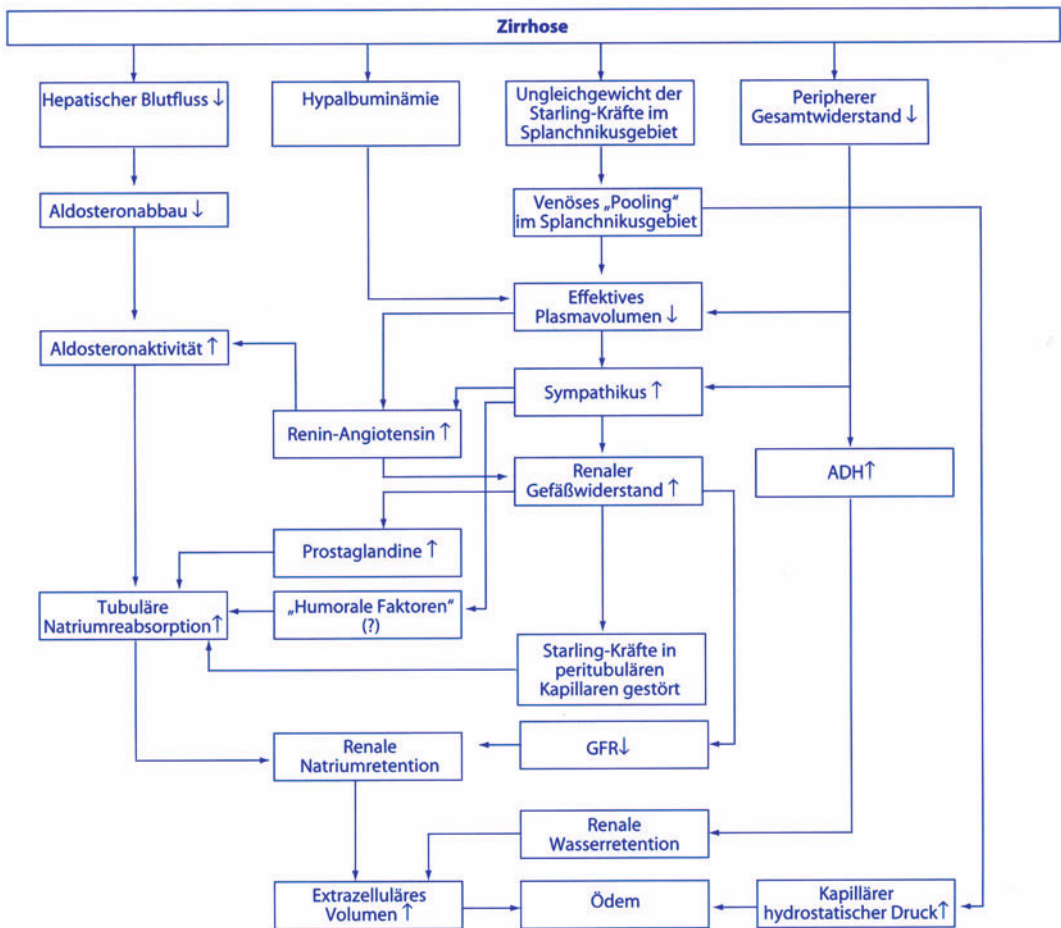
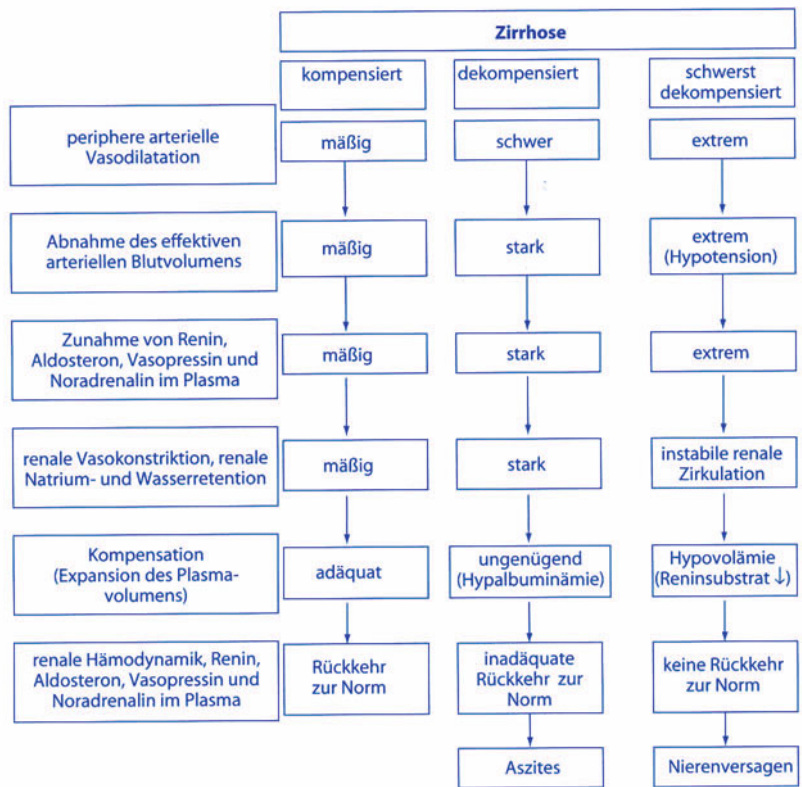


Abb. 10.9-1. Faktoren der Aszitesentstehung bei Leberzirrhose

Abb. 10.9-2. Störung der systemischen Volumenregulation als Ursache der Nierenfunktionsstörung bei Leberzirrhose (nach Schrier 1988)



Das Exsudat bei malignem Aszites ist als Folge einer Sekretion durch Tumorzellen oder in Folge von diesen sezernierter Mediatoren und seltener einer mechanischen Obstruktion von lymphatischen und venösen Abströmen anzusehen. Die Therapie beschränkt sich daher auf eine Reduktion oder Beseitigung der Tumorzellen und wird im Rahmen der entsprechenden Erkrankungen abgehandelt.

Der Aszites bei Leberzirrhose entsteht beim Zusammentreffen einer lokalen Veränderung der Starling-Kräfte im Abdomen (Erhöhung des hydrostatischen und Verminderung des onkotischen Drucks durch Albuminmangel) mit Veränderungen der systemischen Hämodynamik, die zu einer gesteigerten renalen Reabsorption von Natrium führen (Abb. 10.9-1). Das hepatorenale Syndrom stellt unter pathophysiologischen Aspekten kein eigenständiges Syndrom dar, sondern ist als funktionelle Konsequenz einer schwerst gestörten Leberfunktion mit extensiver hämodynamischer Veränderung anzusehen (Abb. 10.9-2).

Das Ergebnis dieser Störungen ist zum einen eine Vermehrung des Gesamtnatriumbestandes im Körper, eine Expansion des Wasserbestandes und eine Sequestration der so retinierten Flüssigkeit im Abdomen. Therapeutische Angriffspunkte stellen also der Na-

triumhaushalt (Zu- und Ausfuhr) und die Druckverhältnisse im Abdomen dar.

Ursache der hämodynamischen Veränderungen sind vermutlich in Folge mangelnder Entgiftungsleistung der Leber vermehrt am peripheren Endothel angreifende Toxine und Makrophagenprodukte, die über eine Stimulation der NO-Freisetzung zu einer peripheren Vasodilatation mit konsekutiver Verminderung des „effektiven Blutvolumens“ führen. Maßnahmen zur Elimination dieser Toxine und Mediatoren stellen somit einen weiteren Ansatzpunkt der Therapie dar.

Die trotz der Natriumüberladung des Organismus häufig beobachtete Hyponatriämie ist als Verdünnungseffekt bei zusätzlich gestörter Ausscheidung freien Wassers oder durch übermäßige Gabe von Natriuretika zu erklären. Sie darf daher nicht zur reaktiven Natriumgabe führen.

### 10.9.3

#### Klinik und Diagnostik

Sehr große Aszitesmengen sind bereits bei der Inspektion an der vorgewölbten Kontur des Abdomens beim stehenden und den ausladenden Flanken beim liegenden Patienten zu erkennen. Der verstrichene Nabel,

Zeichen eines Umgehungskreislaufs und evtl. flüssigkeitsgefüllte Hernien geben weitere Hinweise.

Massiver Aszites führt zur Dyspnoe, die auch durch einen bei bis zu 6–10% der Patienten begleitenden Pleuraerguss mitbedingt sein kann. Diese meist rechts lokalisierten Ergüsse sind oft durch einen direkten Übertritt des Aszites durch Zwerchfellrücken verursacht und bedürfen keiner gesonderten Therapie. Begleitende Ödeme sind bei ausgeprägtem Aszites und Albuminmangel häufig und werden ebenfalls wie der Aszites therapiert.

Die Differenzierung des Aszites erfolgt neben der Erfassung der seltenen und kardialen Ursachen durch Untersuchung der Aszitesflüssigkeit mit Hilfe von Zytologie, Bakteriologie und Zählung der Neutrophilen im Aszites zum Ausschluss einer primären oder sekundären Infektion, insbesondere der spontan bakteriellen Peritonitis (s. Kap. 2.3.8 Infektionen des Peritoneums). Sonographie und CT können Anhaltspunkte für Ursachen und Komplikationen des Aszites sowie dessen Menge geben.

Die Untersuchung der Elektrolyte, des Säure-Basen-Status und der Retentionswerte im Serum sowie der Ausscheidung von Natrium, Kalium und Kreatinin im Urin erlaubt die Berechnungen der Kreatinin-Clearance und der fraktionierten Natriumelimination ( $FE_{Na}$ ) und schafft die Voraussetzung für eine rationale Therapie. Die Natriumausscheidung im Urin ist mit zunehmender Dekompensation der Zirrhose stärker vermindert, bei HRS meist  $<10$  meq/Tag. Die  $FE_{Na}$  liegt

dann unter 0,1%. Eine höhere Natriumausscheidung bei Nierenversagen bei Leberzirrhose muss an andere Ursachen einer Nierenfunktionsstörung denken lassen, insbesondere an organische Störungen der Tubulusfunktion, die oft durch Infektion, aber auch durch nephrotoxische Medikamente bedingt sind (Abb. 10.9-3).

Um die Therapiemöglichkeiten abzuschätzen, sollte der Aszites bezüglich bisheriger Therapieeffekte und -nebenwirkungen klassifiziert werden. Auch die Einteilung eines hepatorenalen Syndroms sollte nach modernen Kriterien erfolgen (s. unten).

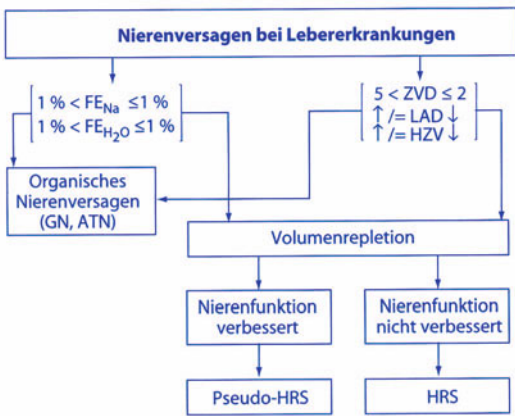
**10.9.4  
Therapiemaßnahmen**

**Therapie des Aszites**

**Indikation.** Die Indikation zu einer Aszitesausschwemmung ergibt sich angesichts der palliativen Natur bei schlechter Prognose bezüglich der Grunderkrankung aus subjektiver Belästigung des Patienten und der Vermeidung von Asziteskomplikationen (s. Übersicht). Da alle Therapieformen mit Komplikationen verbunden sind, muss die Entscheidung im Einzelfall abgewogen werden.

**Indikationen zur Aszitesausschwemmung**

- Starker, gespannter Aszites mit:
  - Zwerchfellhochstand, Dyspnoe
  - Schmerz
  - Nabel- oder Inguinalhernien
- Drohende Asziteskomplikationen:
  - Herzinsuffizienz
  - Ösophagusvarizenblutung (rezidiv)
  - Anorexie und Proteinkatabolismus
- Voraussetzungen zur weiteren Diagnostik und Therapie:
  - Leberpunktion
  - Arteriographie
  - TIPS-Anlage



- HRS hepatorenales Syndrom
- ATN Akute tubuläre Nekrose
- LAD linker Vorhofdruck
- $FE_{Na}$  fraktionelle Natriumexkretion
- GN Glomerulonephritis
- HZV Herzzeitvolumen
- ZVD zentraler Venendruck

**Basistherapie.** Bettruhe führt zur Erleichterung der Aszitesresorption aus der Peritonealhöhle und zu einer verbesserten Nierendurchblutung. Eine Einschränkung der Natriumzufuhr wird traditionell empfohlen, ist aber nicht durch Studien abgesichert, vor allem wenn gleichzeitig diuretisch behandelt wird (Tabelle 10.9-1). Eine drastische Einschränkung der Flüssigkeitszufuhr ist nur bei Verdünnungshyponatriämie erforderlich.

**Diuretika.** Grundsätzlich sind alle an verschiedenen Wirkorten angreifenden diuretischen Substanzen in die Betrachtung einzubeziehen. Durch Studien belegt ist die Wirksamkeit des Aldosteronantagonisten Spironolacton, der am distalen Tubulus angreift und der Gabe von Furosemid überlegen ist (Tabelle 10.9-2). In der Initialtherapie ist die intravenöse Gabe von  $K^+$ -Canrenoat der oralen Gabe von Spironolacton wegen dessen um Tage verzögerten Wirkeintritts vorzuziehen. Von

Abb. 10.9-3. Differenzierung des Nierenversagens bei Leberzirrhose



**Tabelle 10.9-1.** Effekt einer Natriumrestriktion bei der Aszitestherapie (nach Bernardi et al. 1993)

Therapie	Kumulativer Erfolg [%] 40 mmol/Tag Natrium	120 mmol/Tag Natrium
Bettruhe + Diät	9,7	7,5
K <sup>+</sup> Canrenoat (200 mg/Tag)	50,1	49,0
K <sup>+</sup> Canrenoat (bis 600 mg/Tag)	75,9	79,2
K <sup>+</sup> Canrenoat (400 mg/Tag) + Furosemid (bis 100 mg/Tag)	93,6	92,4

**Tabelle 10.9-2.** Spironolacton versus Furosemid bei Aszites (nach Perez-Ayuso et al. 1983)

	Spironolacton (n = 19)	Furosemid (n = 21)
Dosis [mg/Tag]	150–300	80–160
Erfolg [%]	95	52
Erfolg nach Crossover [%]	90	0

den Schleifendiuretika ist auf Grund pharmakodynamischer und klinischer Studien das länger wirkende Torasemid gegenüber Furosemid, das bei Zirrhose einen ausgeprägten Rebound-Effekt aufweist und die Reduktion des „effektiven Volumens“ verstärkt, vorzuziehen (Tabelle 10.9-3). Vergleiche zwischen Torasemid und Spironolacton liegen nicht vor. Amilorid, Triamteren und Thiaziddiuretika sind in der Aszitestherapie aus unterschiedlichen Gründen nicht zweckmäßig. Unter einer Therapie mit Diuretika ist bei Patienten mit Leberzirrhose besonders auf Elektrolytentgleisungen und Einschränkungen der Nierenfunktion zu achten, die je nach Aggressivität des Vorgehens bei bis zu 50% der Patienten auftreten. Bei Fehlen gleichzeitiger peripherer Ödeme darf ein täglicher Gewichtsverlust von 750 g nicht überschritten werden, da es sonst bei limitierter Aszitesresorption aus dem Bauchraum zur Reduktion des effektiven Plasmavolumens und kon-

sekutiver Verschlechterung der Nierenfunktion kommt. Bei konsequenter und sorgfältiger Durchführung einer solchen Therapie lassen sich bis zu 80% der Patienten erfolgreich behandeln, die übrigen sind entweder diuretikarefraktär (Aszites kann nicht mobilisiert werden) oder diuretikaintolerant (rezidivierende Nierenfunktionseinschränkung unter Diuretikatherapie).

**Parazentese.** Entgegen früheren Befunden einer sehr hohen Komplikationsrate der therapeutischen Parazentese hat sich die mehrmalige oder auch großvolumige einmalige Parazentese unter gleichzeitiger Zufuhr von Albumin (6–10 g/l Aszites) oder Plasmaexpander (z. B. 8 g Dextran 70/l Aszites) als wirksame und vor allem rasche Initialtherapie des ausgeprägten Aszites erwiesen. Die Komplikationsrate ist unter diesen Bedingungen gering (Tabelle 10.9-4). Die Albumingabe ist bezüglich der Vermeidung einer Hypovolämie (gemessen an der erhöhten Plasmaninaktivität) wohl der von Plasmaexpandern vorzuziehen, wenn auch teurer. Die Gabe von Spironolacton in niedriger Dosis (100–200 mg/Tag) vermag den Therapieerfolg ähnlich wie nach diuretischer Aszitesmobilisation in 80% der Fälle zu erhalten. Eine langfristig wiederholte Parazentese ist nur selten erforderlich (Abb. 10.9-4).

**Tabelle 10.9-3.** Vergleiche von Torasemid und Furosemid (nach Gerbes et al. 1993 und Laffi et al. 1991)

	Torasemid (20 mg/Tag)		K <sup>+</sup> Canrenoat (200 mg/Tag)	
	Torasemid (20 mg/Tag)	Furosemid (80 mg/Tag)	Torasemid (10 mg/Tag)	Furosemid (25 mg/Tag)
U <sub>v</sub> (ml/24 h)	2675	2080	–	–
U <sub>Na</sub> (0–10 h, μ mol/min)	171	158	–	–
U <sub>Na</sub> (0–24 h, μ mol/min)	28	10	–	–
ΔU <sub>Na</sub> [%] (0–24 h)	–	–	130	50
ΔU <sub>Na</sub> [%] (24–48 h)	–	–	104	42
ΔU <sub>Na</sub> [%] (48–72 h)	–	–	65	26

**Tabelle 10.9-4.** Vergleich der Parazentese mit und ohne Albuminersatz mit einer Diuretikagabe (nach Gines et al. 1988)

	Spironolacton (200–400 mg/Tag) + Furosemid (40–240 mg/Tag) (n = 59)	Parazentese (4–6 l/Tag) (n = 52)	Parazentese (5–6 l/Tag) + Albumin i.v. (40 g/Tag) (n = 58)
Aszitesmobilisation [%]	73	91	96
Hospitalisation [Tage]	31 ± 3	12 ± 1	12 ± 2
Δ-Creatinin [mg(dl)] i.S.]	+ 0,25	+ 0,20	+ 0,01
Komplikationen [%]	61	27	17
Δ-Plasmaninaktivität [ng/ml/h]	–	+ 5,4	+ 0,3

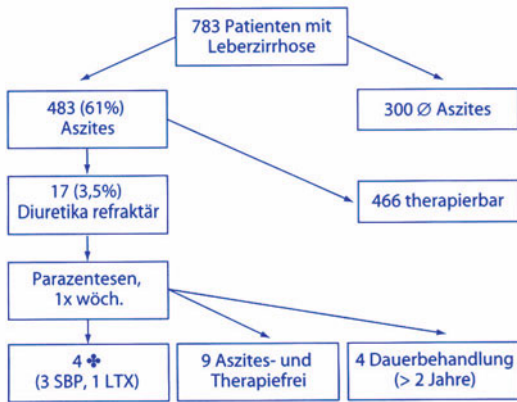


Abb. 10.9-4. Therapieerfolg bei Leberzirrhose mit Aszites (nach Nouel et al. 1995)

Tabelle 10.9-5. TIPS bei refraktärem Aszites (nach Somberg et al. 1995)

Zeitpunkt	Natriurese (meq/24 h)	Plasmaldosteron (µg/dl)	Plasmarenin (µg/l/h)
Vor TIPS	2,1 ± 0,6	126 ± 30	9,0 ± 3,0
Nach TIPS	13,0 ± 4,3	23 ± 7	0,9 ± 0,1

**Andere Verfahren.** Bei Patienten, die mit den genannten Verfahren nicht erfolgreich behandelt werden können, ist die Anlage eines transjugulär applizierten portosystemischen Stent-Shunts (TIPS) hilfreich und führt bei der Mehrzahl zu Aszitesfreiheit, wobei die Pathomechanismen offenbar durchbrochen werden und das effektive Plasmavolumen erhöht wird (Tabelle 10.9-5; Details des Verfahrens s. Kap. 10.7 Portale Hypertonien).

**Zusammenfassung der Therapie des Aszites.**

Abb. 10.9-5 gibt das Vorgehen gegliedert nach der Ausgangslage wider. Insbesondere bei gespanntem Aszites und noch erhaltener Nierenfunktion ist eine initiale Parazentese zur Erleichterung zweckmäßig. Bei Patienten mit refraktärem Aszites oder initial eingeschränkter Nierenfunktion ist ein TIPS zu erwägen. Die Lebertransplantation sollte nicht vergessen werden, da sie die einzige kausale Therapieoption mit Verbesserung der Leberfunktion darstellt. Der peritoneovenöse Shunt ist nur noch in seltenen Ausnahmefällen (Kontraindikationen für TIPS und Transplantation) zu erwägen. Nach erfolgreicher Aszitesmobilisation durch Diuretika oder Parazentese ist eine Dauertherapie mit niedrigdosiertem Spironolacton zweckmäßig.

**Therapie bei hepatorenalem Syndrom**

Zwei Formen des hepatorenalen Syndroms werden unterschieden: Typ I mit rasch fortschreitender Abnahme der Nierenfunktion während einer Woche ( $\Delta Cl_{cr} > 50\%$ ,  $Cl_{cr} < 20$  ml/min) und Typ II mit stabil eingeschränkter Nierenfunktion über 4 Wochen ( $Cl_{cr} < 40$  ml/min). Typ II hat eine bessere Prognose. Beide Formen sind grundsätzlich reversibel, wie die Transplantation einer Niere aus einem Spender mit HRS in einen lebergesunden Empfänger und die Verbesserung der Nierenfunktion nach Lebertransplantation zeigen. Die Lebertransplantation stellt daher das einzige und langfristig sichere Therapieverfahren bei HRS dar. Typisch für beide Formen ist das fehlende Ansprechen auf Volumengabe, während sich das diuretika-induzierte (prärenale) Nierenversagen dadurch bessert (s. Abb. 10.9-3).

Zahlreiche medikamentöse Therapieversuche haben keinen wesentlichen Effekt gehabt (ACE-Hemmer, An-

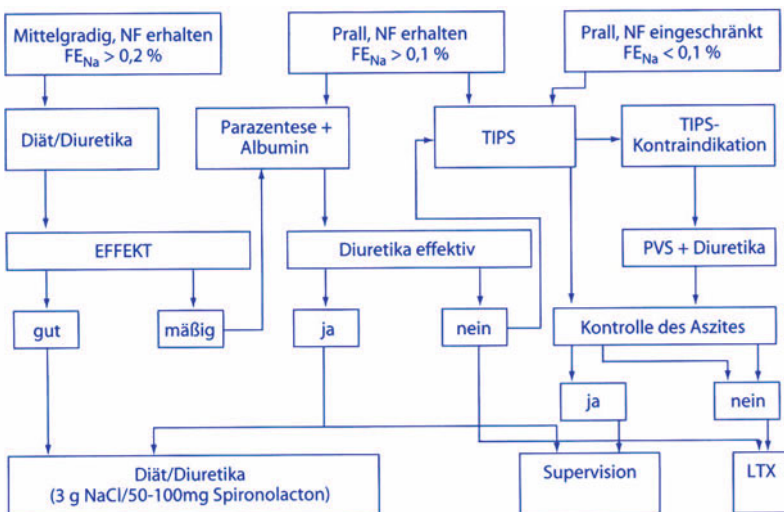


Abb. 10.9-5. Therapie des Aszites, abhängig von der Ausgangssituation

**Tabelle 10.9-6.** Terlipressin bei hepatorenalem Syndrom (nach Hadengue et al. 1998)

Veränderungen	Crossover, 10 Patienten Terlipressin (1 mg/12 h)	Plazebo
Cl <sub>Cr</sub> (ml/min)	+ 12 <sup>a</sup>	- 5
U <sub>V</sub> (ml/24 h)	+ 207 <sup>a</sup>	- 180
U <sub>Na</sub> (meq/l)	+ 6	+ 0
ANP (pg/ml)	+ 224	- 115
ADH (pg/ml)	+ 21	- 23
PR (pg/ml)	- 72	+ 9

<sup>a</sup> p < 0,05, Cl<sub>Cr</sub> Creatinin-Clearance, U<sub>V</sub> Urinvolumen, U<sub>Na</sub> Urinnatrium, ANP atriales natriuretisches Peptid, ADH antidiuretisches Hormon, PR Plasmaprenin.

**Tabelle 10.9-7.** TIPS bei hepatorenalem Syndrom (nach Brensing et al. 1997)

	16 Patienten mit HRS (6 schwer, 10 moderat, 3 HD)	
	Vorher	Nach TIPS
S-Creatinin (mg/dl)	3,0 + 2,0	1,7 + 1,0 <sup>a</sup>
S-Harnstoff (mg/dl)	99 + 34	50 + 31 <sup>a</sup>
U <sub>V</sub> (ml/Tag)	388 + 269	1075 + 423
U <sub>Na</sub> (mmol/Tag)	1,8 + 0,9	75 + 67

<sup>a</sup> signifikant 81% Therapieansprechen, 2 Patienten nicht mehr dialysepflichtig! HD Hämodialyse.

giotensin-II-Antagonisten, atriales natriuretisches Peptid, Prostaglandine, Diuretika). Lediglich die Gabe von Vasopressinanaloga (z. B. Glycylpressin, 2–4 mg/24 h oder Ornipressin, 6 U/h) zeigt in kleinen kontrollierten Studien einen positiven Effekt gegenüber Plazebo (Tabelle 10.9-6). Unkontrollierte Daten weisen der Gabe von angiotensinreichem Frischplasma einen positiven Effekt zu. Die Gabe von Vasopressinanaloga und von Frischplasma ist nicht von langfristiger Wirkung und daher nur zur Überbrückung bis zu einer Lebertransplantation anwendbar.

Ähnlich wie bei refraktärem Aszites ist in offenen Studien auch ein Effekt des TIPS bei HRS gezeigt worden (Tabelle 10.9-7). Hier waren die Effekte auch länger anhaltend. Die Anlage eines TIPS ist daher bei Patienten, bei denen eine Lebertransplantation nicht in Frage kommt, zu erwägen.

**Zusammenfassung der Therapie des Nierenversagens bei Leberzirrhose**

Es muss zunächst geklärt werden, ob es sich um ein organisch bedingtes Nierenversagen (z. B. akute tubuläre Nekrose durch Sepsis oder medikamenteninduziert), ein prärenales Nierenversagen (z. B. nach übermäßiger Diuretikagabe) oder um ein HRS handelt. Bei organischer Nierenschädigung ist (in Abhängigkeit von der Prognose der Lebererkrankung) eine Dialysetherapie indiziert. Das diuretika-induzierte Nierenversagen wird durch Absetzen der Medikamente und

Volumengabe behandelt. Bei HRS muss die Indikation zur Lebertransplantation geklärt werden und dann entweder überbrückend bis zur Verfügbarkeit eines Spenderorgans mit Vasopressinanaloga und Frischplasma oder bei Transplantationskontraindikationen durch TIPS behandelt werden.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
Aszites		
Bettruhe	I-b	B
Na-Restriktion	I-b	B
H <sub>2</sub> O-Restriktion <sup>a</sup>	II-c	B
Spirolacton	I-a	A
Torasemid	I-b	B
Parazentese <sup>b</sup>	I-a	A
TIPS	II-a	C
PVS	I-b	C
Hepatorenales Syndrom		
Vasopressinanaloga	II-a	B
Frischplasma	II-b	C
TIPS	II-a	C
MARS	II-b	?

<sup>a</sup> Bei Hyponatriämie. <sup>b</sup> Mit Albumingabe.

**10.9.5 Prognose**

**Aszites**

Die Prognose quoad vitam von Patienten mit Leberzirrhose und Aszites ist schlecht, wie eine Auswertung mehrerer Studien zeigt (Abb. 10.9-6). Dabei ist wichtig, dass die Überlebenswahrscheinlichkeit größer ist, wenn der Aszites kurzfristig infolge eines Ereignisses (Infekt, Blutung o. Ä.) auftritt (65% Dreijahresüberleben), als wenn er ohne erkennbare zusätzliche Auslöser meist schleichend progredient vorkommt (40% Überleben).

**Hepatorenales Syndrom**

Die Prognose des HRS ist immer noch sehr schlecht, da es ja Ausdruck einer weit fortgeschrittenen Funktionseinschränkung der Leber ist. Auch nach Lebertransplantation ist die Überlebenswahrscheinlichkeit geringer, wenn präoperativ ein HRS bestand, im Vergleich zu Patienten mit Leberzirrhose ohne diese Komplikation. Patienten mit HRS, bei denen keine Transplantation möglich ist, überleben selten ein Jahr und fast nie zwei Jahre.

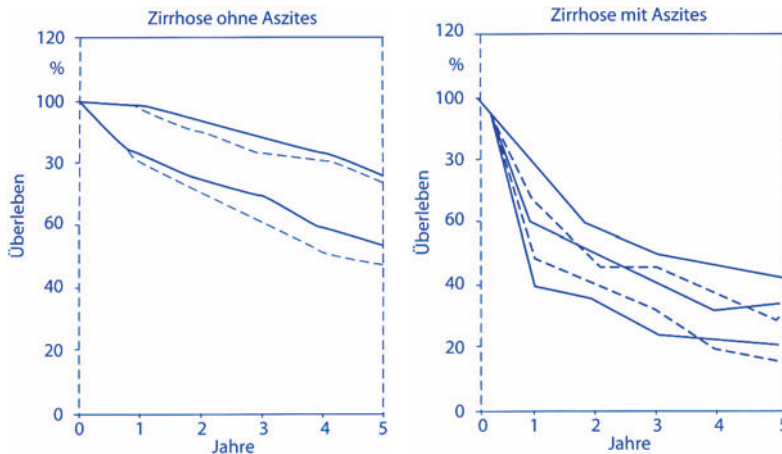


Abb. 10.9-6. Überleben von Patienten mit Leberzirrhose mit und ohne Aszites (nach Bernardi et al. 1996)

## LITERATUR

- Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL et al. (1996) Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 23: 164–176
- Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M et al. (1993) Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 13: 156–162
- Bernardi M, Caraceni P, Trevisani F, Sica G, Colantoni A, Gasbarri A (1996) Impact of ascites on survival of patients with liver cirrhosis. In: Poupon RE, Reichen J (eds) *Surrogate markers to assess efficacy of treatment in chronic liver diseases*. Kluwer Academic Publishers Dordrecht p 88–101
- Berensing KA, Textor J, Strunk H, Klehr HU, Schild H, Sauerbruch T (1997) Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for hepatorenal syndrome. *Lancet* 349: 697–698
- Frick E, Schölmerich J (1999) Etiology, diagnosis and management of noncirrhotic ascites. In: Arroyo V, Ginès P, Rodés J, Schrier RW (eds) *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Blackwell Scientific, Madden, p 116–125
- Gerbes AL, Bertheau-Reitha U, Falkner C, Jungst D, Paumgartner G (1993) Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 17: 353–358
- Gerbes AL, Gülbarg V, Gerok W, Schölmerich J (1998) *Ascites – Diagnostik und Therapie*. In: Peter HH, Pfreundschuh M, Philipp T, Schölmerich J, Schuster HP, Sybrecht GW (Hrsg) *Klinik der Gegenwart*, Bd IV. Urban & Schwarzenberg, München. S 1–21
- Ginès P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, Torres M, Humbert P, Rimola A, Llach J et al. (1988) Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 94: 1493–1502
- Hadengue A, Gadano A, Moreau R et al. (1998) Beneficial effects of the 2 day administration of terlipressin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 29: 565–570
- Laffi G, Marra F, Buzzelli G, Azzena G, Meacci E, De Feo ML, La Villa G, Gentilini P (1991) Comparison of the effects of torasemide and furosemide in nonazotemic cirrhotic patients with ascites: a randomized, double-blind study. *Hepatology* 13: 1101–1105
- Nouel O, Bournoux D, Le Bris M, Dartois M (1995) Are large paracentesis the best treatment for refractory ascites in patients with cirrhosis of the liver? *Endoscopy* 27 [Suppl]: S 9
- Ochs A, Rössle M, Haag K et al. (1995) The transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt for refractory ascites. *N Engl J Med* 332: 1192–1197
- Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, Rivera F, Rodes J (1983) Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. Relationship between the diuretic response and the activity of the renin-aldosterone system. *Gastroenterology* 84: 961–968
- Schölmerich J (1991) *Ascites*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo
- Schölmerich J, Gerok W (1995) *Ascites*. In: Gerok W, Blum HE (Hrsg) *Hepatology*. Urban & Schwarzenberg, München, S 288–302
- Schrier RW (1988) Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis, and pregnancy (2). *N Engl J Med* 319: 1127–1134
- Somberg KA, Lake JR, Tomlanovich SJ, LaBerge JM, Feldstein V, Bass NM (1995) Transjugular intrahepatic portosystemic shunts for refractory ascites: assessment of clinical and hormonal response and renal function. *Hepatology* 21: 709–716

## 10.10 Leberversagen

FRIEDER BERR UND INGOLF SCHIEFKE

### 10.10.1 Definitionen

Das **Leberversagen** ist eine schwere Leberfunktionseinschränkung mit Auftreten einer hepatischen Enzephalopathie infolge einer akuten oder chronischen Lebererkrankung. Ob es reversibel oder irreversibel-progressiv ist, hängt von der Grunderkrankung, dem Lebensalter, einer Vorschädigung der Leber und dem Auftreten von Komplikationen ab.

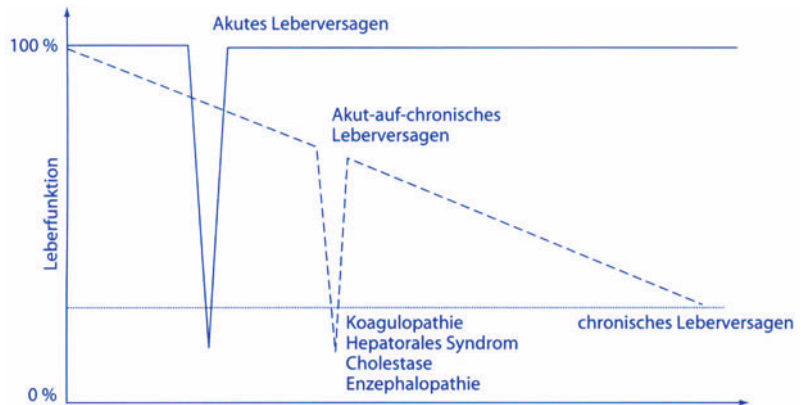
Das **akute Leberversagen (ALV)** tritt innerhalb von 6 Monaten seit Erstmanifestation einer Lebererkrankung auf. Es ist in angloamerikanischen Ländern als Ikterus plus Enzephalopathie, in Frankreich als Abfall der Synthesefunktion unter 50% (Faktor-V-Aktivität) defi-

Tabelle 10.10-1. Definitionen zum Leberversagen

<b>1. Akutes Leberversagen</b>	
England und USA <sup>a</sup>	Frankreich <sup>b</sup>
Akute Erkrankung einer <i>vorher gesunden</i> Leber mit Ikterus und <i>Enzephalopathie</i>	Jede akute <i>Erstmanifestation</i> einer Lebererkrankung mit Abfall der Synthesefunktion <50% (Faktor 5)
Unterteilung ( <i>Intervall zwischen Ikterus und Enzephalopathie Grad 2</i> ):	
a) hyperakut: 1 Woche	a) fulminant: <2 Wochen
b) akut: 2–<4 Wochen	b) subfulminant: 2–12 Wochen
c) subakut: 4–12 Wochen	–
d) „late-onset“: 8–24 Wochen <sup>c</sup>	–
<b>2. Akut-auf-chronisches Leberversagen</b>	
Akute Schädigung bei chronischer Lebererkrankung durch Zweiterkrankung oder Schub/Komplikation der Grunderkrankung mit Ikterus und Enzephalopathie, Synthesefunktion <50% (Faktor V). Partiiell reversibel oder irreversibel-progredient (Übergang zu 3.)	
<b>3. Terminales chronisches Leberversagen</b>	
Leberfunktionsausfall (Ikterus, Enzephalopathie Grad 2, Koagulopathie) im Spätstadium der Leberzirrhose (CTP-Score >12 Punkte)	

<sup>a</sup> Nach O’Grady et al. (1989), <sup>b</sup> nach Bernau et al. (1991), <sup>c</sup> nach Gimson et al. (1986)

Abb. 10.10-1. Schema zur Klassifizierung des Leberversagens



niert. Die vordem gesunde Leber regeneriert bei Ausheilung der akuten Erkrankung zur normalen funktionellen Leberzellmasse ohne Umbau der Parenchymarchitektur (Restitutio ad integrum). Klinisch stumme Vorschädigungen der Leber können zum irreversiblen Verlauf eines akuten Leberversagens prädisponieren, z. B. eine milde chronische Hepatitis C bei akuter Hepatitis B oder ein chronischer Alkoholabusus bei Paracetamolintoxikation. Eine weitere Unterteilung des ALV gemäß Tabelle 10.10-1 hat sich trotz der prognostischen Relevanz nicht durchgesetzt. Je länger der Abstand zwischen dem Auftreten des Ikterus und der Enzephalopathie, desto wahrscheinlicher ist das ALV irreversibel.

Das *terminal-chronische Leberversagen (TCLV)* ist das Endstadium chronischer Lebererkrankungen, in deren Verlauf die funktionelle Leistung und die Regenerationsfähigkeit der Leber zunehmend verloren gingen. Ein akuter Leberschaden auf dem Boden einer chronischen Lebererkrankung, ausgelöst durch eine Zweiterkrankung oder einen Schub der Grunderkrankung, kann ein *„akut-auf-chronisches Leberversagen“ (ACLV)* mit möglicher partieller Reversibilität verursa-

chen (Abb. 10.10-1). Beim ACLV bestand vor dem akuten Ereignis eine weniger als 50%ige Einschränkung der Lebersyntheseleistung. Im Gegensatz dazu tritt beim terminal-chronischen Leberversagen die Funktionsminderung langsamer ein, d. h., bereits in den Monaten vor der aktuellen Verschlechterung war die Syntheseleistung der Leber auf <50% eingeschränkt und einen Child Turcotte Pugh Score von 12 Punkten erreicht. Die Unterscheidung der drei Formen des Leberversagens – „akut“, „akut-auf-chronisch“ und „terminal-chronisch“ – ist für therapeutische Entscheidungen wesentlich.

### 10.10.2 Ätiologie und Pathogenese

Häufige Ursachen des ALV und ACLV sind in folgender Übersicht gelistet. Die häufigste Ursache des ALV ist in Großbritannien die Paracetamolintoxikation (70%), im übrigen Europa und den USA sind es die Virushepatitiden (35%), vorwiegend Hepatitis B oder D, die idiosyncratischen Arzneimittelreaktionen und die Paraceta-

molüberdosis (je 17–19%), die Autoimmunhepatitis und die ischämische Hepatitis (je 5–10%), der akute Morbus Wilson und die schwangerschaftsbedingten ALV (akute Fettleber, HELLP-Syndrom; je 2–5%). Bei 15–20% der Fälle liegt ein hepatitisches Bild ohne Virusnachweis („kryptogene Hepatitis“) vor, besonders häufig (>50%) findet es sich beim subakuten Leberversagen. Arzneimittelidiosynkrasien beruhen auf unterschiedlichen Mechanismen (toxisch, autoimmun, mikroangiopathisch, mitochondriopathisch) mit z. T. typischen histologischen Reaktionsmustern, z. B. vorwiegenden Hepatozytennekrosen (Paracetamol, Halothan), Hepatitis (Disulfiram, Cumarine), Venenverschlusskrankheit (Azathioprin, Cyclophosphamid), oder mikrovesikulärer Steatose (Tetrazykline, Virustatika). Beim subakuten Leberversagen infolge kryptogener oder arzneimittelinduzierter Hepatitis kann sich in 3–6 Monaten histologisch eine Leberzirrhose ausbilden.

Das ALV ist in den meisten Fällen die Folge von ausgedehnten Leberzellnekrosen oder -apoptosen, z. B. bei fulminanten Virushepatitiden, Intoxikationen (Paracetamol, Knollenblätterpilz), den meisten idiosynkratischen Arzneimittelreaktionen und bei ischämischer Genese. Eine ausgeprägte Zytokinfreisetzung mit positiven SIRS-Kriterien (s. folgende Seite) begünstigt wahrscheinlich die Massenapoptosen der durch die Noxe sensibilisierten Hepatozyten. Irreversible ALV zeigen häufiger positive SIRS-Kriterien und hohe TNF- $\alpha$ -Serumwerte. Ein geringer Anteil der ALV beruht auf einer mitochondrialen Dysfunktion mit mikrovesikulärer Steatose der Leberzellen, z. B. bei akuter Schwangerschaftsfettleber, Reye-Syndrom und anderen Ursachen (s. Übersicht). Klinisch äußert es sich als ALV mit Laktazidose, Hypoglykämie, hohen Ammoniak- und Harnsäureserumwerten und evtl. akuter Pankreatitis.

Das **akut-auf-chronische Leberversagen (ACLV)** tritt wesentlich häufiger auf als das ALV, meist durch einen Schub der Grunderkrankung oder eine zusätzliche Schädigung der Leber bei einer bekannten oder stummen Zirrhose. Typische Ursachen sind die akute Alkoholhepatitis, die toxische Schädigung (Paracetamol, Trimethoprim, Kohlenwasserstoffe) einer glutathionverarmten alkoholischen Leber, systemische bakterielle Infektionen, zytostatische oder immunsuppressive Therapie (z. B. mit Reaktivierung einer Hepatitis B), Operationen, Traumata, Blutungen und ein kardiovaskulärer Schock bei vorbestehender Leberzirrhose. Streng genommen würden auch alle fulminant verlaufenden Superinfektionen mit Hepatitisviren (z. B. HAV- auf chronischer HBV- oder HCV-Infektion) dazu zählen. Wenn es sich um die Erstmanifestation einer Lebererkrankung ohne Zirrhose handelt, werden sie aber als ALV klassifiziert. Das **TCLV** wird bei den chronischen Lebererkrankungen (Kap. 10.4 und 10.7–10.9) besprochen.

#### Ursachen des Leberversagens

##### A. Akutes Leberversagen

- Infektionen:
  - Virushepatitis A, B, B und D, E, [C] kryptogen [NA-E]
  - Sen-V-Virus
  - Epstein-Barr-Virus
  - Zytomegalovirus
  - Varizella
  - Adenoviren
  - ECHO-Viren
  - Gelbfieber
  - Ebola-Virus
  - Lassa-Virus
  - Q-Fieber
  - Rickettsiosen
  - Leptospirosen
  - Malaria
- Medikamentös/toxisch:
  - Acetaminophen-/Paracetamolüberdosis
  - Halogenierte Kohlenwasserstoffe: Halothan, Isofluran, Enfluran
  - Idiosynkratische Reaktion auf INH und Rifampicin, Ketoconazol, Ofloxacin, Sulfonamide (und Trimethoprim), Tetrazykline<sup>a</sup>, NSAR (Ibuprofen), Gold, Allopurinol, trizyklische Antidepressiva, MAO-Hemmer, Valproinsäure<sup>a</sup>, Amiodarone, Methyl dopa, Phenytoin, Propylthiouracil, Disulfiram, Reverse-Transkriptase-Hemmer<sup>b</sup> (z. B. Stavudine<sup>a</sup>, Didanosine<sup>a</sup>, Zidovudine<sup>a</sup>, Lamivudine<sup>a</sup>)<sup>b</sup>, Cumarine, Amoxicillin und Clavulansäure
  - Knollenblätterpilzvergiftung
  - Tetrachlorkohlenstoff
  - Bacillus-cereus-Lebensmittelvergiftung<sup>a</sup>
  - Ecstasy
- Kardiovaskulär:
  - Budd-Chiari-Syndrom
  - Venookklusive Krankheit
  - Ischämische Hepatitis: Schockleber, arterielle Thrombose, Rechtsherzversagen, Pfortaderthrombose
  - Neoplastische Infiltration (Karzinome, NH-Lymphome)
- Andere:
  - Morbus-Wilson-Krise<sup>c</sup>
  - Akute Schwangerschaftsfettleber<sup>a</sup>
  - Hyperthermie/Hitzschlag
  - Reye-Syndrom<sup>a, c</sup>
  - Carnitinmangel<sup>a, c</sup>

##### B. Akut-auf-chronisches Leberversagen

- Superinfektion mit Hepatitisviren
  - A auf B oder C
  - Delta auf B
  - B auf C
- Chronischer Alkoholschaden plus
  - Paracetamol (2–3 g/Tag)
  - akute Alkoholhepatitis
  - Inhalation von Kohlenwasserstoffen
  - Sulfonamide(Trimethoprim/Sulfametoxazol)
- Reaktivierung einer HBV-Infektion
  - Immunsuppressive/zytostatische Therapie
- Leberzirrhose plus
  - kardiovaskuläre Ursachen (s. oben A.)
  - zytostatische Therapie
  - Arzneimittelidiosynkrasie (s. oben A.)
  - Schub der Grunderkrankung etc. (Ursachen wie unter A.)
- Komplikationen bei Pfortaderhochdruck
  - Ösophagusvarizenblutung
  - Spontan-bakterielle Peritonitis, Sepsis
  - Hepatorenales Syndrom (HRS)

Anmerkungen: <sup>a</sup> Zeichen einer schweren mitochondrialen Schädigung. <sup>b</sup> Kombination dieser Medikamente birgt das Risiko einer Mitochondriopathie mit ALV (Evidenzgrad III-B). <sup>c</sup> Seltene pädiatrische Ursachen sind ferner Galaktosämie, MCAD-Mangel (medium-chain acyl-CoA dehydrogenase)<sup>a</sup>.

**10.10.3****Klinische Manifestation und Verlauf**

Klinisch gibt sich das ALV als rasch eintretende Schwäche ohne/mit Übelkeit, Enzephalopathie (initial Verlangsamung oder Agitiertheit) und Ikterus zu erkennen. Die Leber kann infolge eines Ödems oder einer Steatose groß und gering konsistenzvermehrt oder infolge einer Schrumpfung bereits klein sein, Leberhautzeichen fehlen. Der Verlauf des ALV wird bestimmt durch das Spektrum der Leberfunktionsstörungen (Hypoglykämie, metabolische Azidose, Koagulopathie, Hypalbuminämie und evtl. Aszites, Cholestase, unzureichende Extraktion von Endotoxinen und Bakterien aus dem Portalblut, Enzephalopathie) und der Komplikationen (hyperdynamie Kreislaufdysregulation/-schock, Hirnödeme, Infektionen, gastrointestinale Blutungen, Nierenversagen, ARDS, Multiorganversagen). Typischerweise entwickeln sich ein hyperzirkulatorischer Kreislaufschock mit verminderter peripherer Sauerstoffutilisation und ein Hirnödem. Die führenden Todesursachen sind Hirntod durch Hirnödem, Pneumonie oder Sepsis durch Bakterien oder Pilze, Blutungen und Multiorganversagen (Nieren, Lungen, Kreislauf). Zur Klinik diverser Ursachen des ALV wird auf Übersichtsarbeiten (Böker u. Manns; Williams) verwiesen.

Das ACLV bietet das partielle oder das gesamte Spektrum dieser Leberfunktionsstörungen meist kombiniert mit Hinweisen auf einen vorbestehenden Pfortaderhochdruck (Ösophagusvarizen, Splenomegalie) und Leberhautzeichen. Ursachen, Verlauf und Ausmaß der möglichen Reversibilität des ACLV sind bisher unzureichend beschrieben. Beim ACLV und ebenso beim subakuten „late onset-ALV“ kommt es selten zu einem bedrohlichen Hirnödem (<10%), aber häufig zum Nierenversagen (>60%). Die Komplikationen des ACLV ebenso wie die des TCLV sind das hepatorenale Syndrom, bakterielle Infektionen (Pneumonie, spontan bakterielle Peritonitis, Sepsis), gastrointestinale Blutungen und Multiorganversagen. Wegen der möglichen Teil-/Reversibilität sollte das ACLV prospektiv evaluiert und vom prognostisch äußerst ungünstigen TCLV unterschieden werden.

**10.10.4****Prognoseeinschätzung bei Leberversagen****Prognostische Verlaufsbeurteilung**

**Akutes Leberversagen.** Allgemeine Zeichen schlechter Prognose sind:

- Klinisch:
  - frühzeitig positive SIRS-Kriterien („systemic inflammatory response syndrome“) – oft bei schwerem ALV und bei Sepsis (mit pos. Blutkul-

tur oder Prokalcitonin) – wenn mehr als zwei der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Körpertemperatur >38° oder <36° C,
- Herzfrequenz >90/min,
- Tachypnoe >20/min oder PaCO<sub>2</sub> <4,3 kPa (<33 mmHg),
- Leukozyten >12×10<sup>9</sup> oder <4×10<sup>9</sup> /l oder >10% unreife Neutrophile,
- Abfall der Transaminasen bei Abnahme der Lebergröße und des Quickwertes, ohne Anstieg des Alphafetoproteins im Serum,
- Nierenversagen, Enzephalopathie Grad 2 (Tabelle 10.10-2), ARDS,
- histologisch: Ausmaß der Leberzellnekrosen >70% und geringe Zeichen der Regeneration.

Allgemeine Kriterien für die **Lebertransplantationsindikation** („high urgency“) sind:

**King's-College-Kriterien** (nach O'Grady et al.; Evidenz III/B)

- Quick < 8% (INR >7) *oder*
- Enzephalopathie Grad 3 *oder*
- mindestens 3 der Kriterien (a–e):
  - a. Alter <10 oder >40 Jahre,
  - b. Ikterus >7 Tage vor Enzephalopathie,
  - c. Ätiologie: NonA-E-Hepatitis, Halothan-Medikamentidiosynkrasie,
  - d. Bilirubin >18 mg/dl (300 µM),
  - e. Quickwert <15% (INR >3,5).

- **Clichy-Kriterien** (nach Bernueau et al.; Evidenz III/B)

- Enzephalopathie Grad 3 oder 4 *und*
- Faktor V <30% bei Alter >30 Jahren *bzw.*
- Faktor V <20% bei Alter <30 Jahren.

Die **Sonderkriterien** sind eingeteilt in:

- **King's-College-Kriterien** für Paracetamol-ALV (nach O'Grady et al.)

- Arterieller pH <7,3
- *oder alle* 3 Kriterien (a–c):
  - a. Quick <8% (INR >7),
  - b. Kreatinin >3 mg/dl (300 µM)
  - c. Enzephalopathie Grad 3.

- **King's-College-Score** für M. Wilson (Tabelle 10.10-3; nach Nazer et al.; Evidenz III/B)

**Akut-auf-chronisches Leberversagen (ACLV).** Hier dienen folgende Kriterien zur Prognosebeurteilung:

1. **Leberfunktionsreserve vor ACLV** (z. B. CTP-Score<sup>1</sup> <12 oder MELD-Score <15 entsprachen 3 Mon.-Mortalität <10%)

<sup>1</sup> Der Child Turcotte Pugh Score (CTP, Kap. 10.4) für Leberzirrhose und der Mayo Risk Score für PBC und PSC (Kap. 10.3) beurteilen den **chronischen Verlauf**, aber nicht die akute Dekompensation!

Grad	der hepatischen Enzephalopathie	Hirndrucksymptome (Ödem)
1	Verlangsamt; Number-Connection-Test >30 s	a. Systolischer Hochdruck (Spitzen)
2	Vergesslich; „flapping tremor“ <sup>a</sup>	b. Pupillenreaktionsstörungen
3	Desorientiert; Muskelkloni	c. Rigor, Streckkrämpfe
4	Bewusstlos; Koma (Glasgow-Score), Rigor	→ <i>Hirndruckmessung</i> bei ALV mit Symptomen a, b, c oder EP-Grad 3–4

**Tabelle 10.10-2.** ZNS-Symptome bei ALV und ACLV

**Tabelle 10.10-3.** King's College Score für M. Wilson. (Nach Nazer et al.)

Score	Bilirubin	ASAT	INR
(Normal)	<20 µM	<0,5 SLU	<1,3
0	<5-fach <sup>a</sup>	<2-fach <sup>a</sup>	<1,3
1	<7,5-fach	<3-fach	<1,6
2	<10-fach	<4-fach	<1,9
3	<15-fach	<6-fach	<2,4
4	>15-fach	>6-fach	>2,4
6–9 Punkte → „high risk“/medikamentös			
>9 Punkte → Lebertransplantation			

<sup>a</sup> Erhöhung über die obere Normgrenze

- Zusätzliches Organversagen<sup>2</sup>** führt zu einer Mortalität von 80–90%, z. B. HRS Typ 1 oder 2, primäres ANV, terminal-chronische Niereninsuffizienz, ARDS/Pneumonie, kardiogener Schock (Herzerkrankung, Lungenembolie), hirnorganisches Koma (Ödem, Blutung, Infarkt) oder septischer Schock.
- Scores zur Prognose-Beurteilung**
  - **MELD-Score** (Mayo End-stage Liver Disease)<sup>3</sup>, z. B. entspricht ein Score  $\geq 25$  einem 3-Monate-Mortalitätsrisiko von 75%.
  - **ICCO-Score** (Intensive Care Cirrhosis Outcome)<sup>4</sup>, z. B. ein Score  $\geq 1,40$  entspricht einem 30-Tage-Mortalitätsrisiko von 75%.

Die laufende Beurteilung der Überlebenswahrscheinlichkeit ist für die Indikationsstellung zur Lebertransplantation bei ALV (Kriterien s. oben) und zur Begründung der intensivmedizinischen Therapie bei ACLV erforderlich. Zur ätiologischen und prognostischen Beurteilung ist immer bei ALV und häufig bei ACLV eine Leberbiopsie (s. unten) indiziert.

Das ALV hat eine sehr schlechte Prognose, wenn histologisch die Nekrosen mehr als 70% des Leberparenchyms betreffen, das Lebervolumen im CT kleiner als 700 ml ist, der Prothrombinwert (% Quick) trotz Abfall der Transaminasen weiter abfällt oder wenn frühzeitig SIRS-Kriterien auf Grund einer hohen Zytokinfreisetzung vorhanden sind. Eine Enzephalopathie, die verzögert (>7 Tage) nach Einsetzen des Ikterus auftritt, Sepsis oder Multiorganversagen (Nieren, Lungen) kündigen eine infauste Prognose an. Für die Meldung zur Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeit gelten bei Eurotransplant die Clichy- bzw. die King's-College-Kriterien für das ALV aller Ätiologien, ausgenommen die Paracetamolintoxikation und der akute Morbus Wilson, die nach Sonderkriterien beurteilt werden (s. oben). Diese Kriterien entsprechen einer >80%-Mortalität (ohne Lebertransplantation). Der akute M. Wilson von Jugendlichen oder jungen Erwachsenen wird trotz der im Allgemeinen vorhandenen chronischen Lebererkrankung als ALV (nicht als ACLV) bewertet.

Scores zur Prognoseeinschätzung des ACLV und TCLV wurden in letzter Zeit berichtet, sind aber noch nicht prospektiv gegen das TCLV evaluiert. Der CTP-Score ist für den Langzeitverlauf der Leberzirrhose, aber nicht für das ACLV validiert. Dasselbe gilt für die MAYO-Scores für die primäre biliäre Zirrhose bzw. die primäre sklerosierende Cholangitis (Kap. 10.3). Zur Prognoseeinschätzung chronischer Lebererkrankungen, einschließlich des ACLV, wurde der MELD-Score entwickelt (s. oben; [www.transplantliving.org/resources](http://www.transplantliving.org/resources)) und prospektiv multizentrisch validiert. Er ist ein kontinuierlicher Score mit Gültigkeit auch für die Kurzzeitprognose (1-Wochen- bzw. 3-Monate-Mortalität) im stabilen und im akut dekompensierten Zustand von chronischen Lebererkrankungen unterschiedlicher Ätiologie (Evidenz II-a/B). Der ICCO-Score (s. oben), APACHE-II-Score und Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)-Score lassen eine Prognosebeurteilung intensivpflichtig dekompensierter Leberzirrhotiker (ACLV und TCLV) zum Aufnahmezeitpunkt zu (Evidenz III/C). Die Stärke des ICCO-Score liegt wahrscheinlich mehr auf der terminalen, „ausgebrannten“ Leberzirrhose (TCLV) als auf dem ACLV. Die Evaluierung dieser Scores für das ACLV ist Gegenstand prospektiver Studien.

<sup>2</sup> HRS Typ 1 ist definiert durch die Entwicklung der HRS-Kriterien binnen 14 Tagen (Typ 2 >14 Tage). ANV akutes Nierenversagen (Tubulonekrose), ARDS „acute respiratory distress syndrome“, DIC Verbrauchskoagulopathie.

<sup>3</sup> MELD-Score  $2,8 \times \ln(\text{Bilirubin [mg/dl]}) + 11,2 \times \ln(\text{INR}) + 9,6 \times (\text{Kreatinin [mg/dl]}) + 6,4 \times (\text{Ätiologie [0 cholestatisch oder alkoholisch, 1 andere Ätiologie]})$ ; nach Kamath et al.; Evidenz II-b/B.

<sup>4</sup> ICCO-Score  $0,3707 + (0,3707 \times \text{Laktat [mmol/l]}) + (0,0773 \times \text{Bilirubin [mg/dl]}) - (0,00849 \times \text{Cholesterin [mg/dl]}) - (0,0155 \times \text{Cl}_{\text{Kreat}} [\text{ml/min}])$ ; nach Zauner et al.; Evidenz IV/B).



**10.10.5**

**Spezifische Strategie bei ALV und ACLV**

Das ALV sollte ab einem Quickwert unter 30% oder einer Enzephalopathie Grad 2 auf die Intensivstation eines Lebertransplantationszentrums verlegt werden. Die Betreuung des ALV erfordert *simultan*

- die **ätiologische Klärung** kausal therapierbarer oder prognostisch wichtiger Ursachen,
- die **prognostische Verlaufsbeurteilung** in Hinblick auf die Meldung zur Lebertransplantation und
- die **Prophylaxe und Therapie von Komplikationen** (Algorithmus Abb. 10.10-2).

Die sieben im Algorithmus gelisteten Ursachen sind durch gezielte Fremd-/Anamnese, Laboruntersuchungen (Paracetamolspiegel; Toxikologie-Screening des Urins; Virologie; D-Dimer und Thrombin-Antithrombin-III-Komplex [TAT]; Coeruloplasmin und freies Cu<sup>++</sup> im Serum, Cu<sup>++</sup> im 24-h-Urin; SLA, SMA, AMA, LKM Autoantikörper), bildgebende Verfahren (Dopplersonographie, CT, MRT), Leberhistologie und ggf. Minilaparoskopie zu klären. Die differentialdiagnostische Klärung und Vorbereitung auf eine eventuelle Lebertransplantation verlangt in allen Fällen von ALV eine transjugulär oder minilaparoskopisch vorzunehmende **Leberbiopsie**. Folgende sieben Ursa-

chen müssen unverzüglich therapiert werden (s. Abb. 10.10-2).

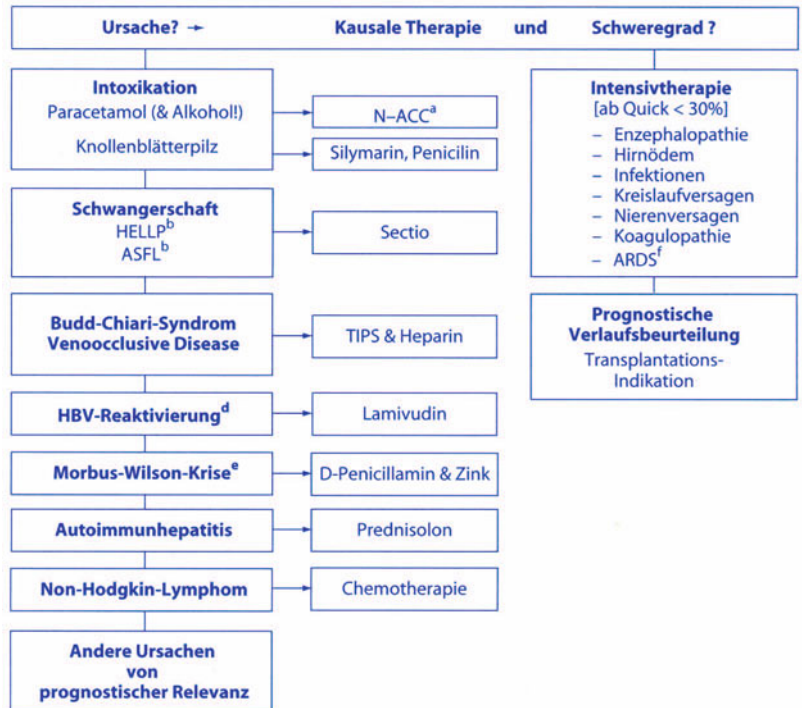
Die **Paracetamolintoxikation** (letale Dosis 10–12 g) verursacht durch Akkumulation eines toxischen Paracetamolmetaboliten 24–36 h nach Einnahme zentrolobulär betonte Leberzellnekrosen, die verhindert werden können, wenn frühzeitig N-Acetylcystein zur Reduktion des Metaboliten verabreicht wird (Evidenz I-b/A). Bei chronischem Alkoholabusus sind infolge des Glutathionmangels der Leber bereits wiederholte therapeutische Dosen (1–2 g) hochtoxisch (**Alkohol-Paracetamol-Syndrom**). Die Irreversibilität des ALV lässt sich anhand der Dosis oder des Paracetamolserumspiegels zum gegebenen Zeitpunkt nach Einnahme und auf Grund des Azidosegrades voraussagen. Bei Glutathionmangel infolge Alkoholabusus oder Mangelernährung wird das Risiko durch die tabellierten Grenzwerte aber erheblich unterschätzt. Im Zweifelsfall ist daher immer die Therapie mit N-Acetylcystein durchzuführen (Evidenz III/B).

Die **Knollenblättermilzvergiftung** (im Spätsommer/Herbst) verursacht 6–12 h nach dem Verzehr der Pilze abdominelle Schmerzen, Übelkeit und Durchfälle. Es folgt ein symptomarmes Intervall von 1–3 Tagen mit zunehmender Verschlechterung der Leberwerte. Dann tritt ein akutes Leberversagen mit raschem Übergang in ein Multiorganversagen auf. Amanitidin zirkuliert

Abb. 10.10-2. Algorithmus der simultanen Abklärung, Therapie und Verlaufsbeurteilung des ALV. Anmerkungen:

<sup>a</sup> N-Acetylcystein. <sup>b</sup> Im 3. Trimenon: ASFL akute Schwangerschaftsfettleber, HELLP-Syndrom (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*; mikroangiopathische Hämolyse mit DIC, evtl. ALV).

<sup>c</sup> Transvenöser intrahepatischer Stentshunt zur Entlastung der hämorrhagischen Infarzierung. <sup>d</sup> Reaktivierung einer nicht replikativen Hepatitis B unter immunsuppressiver oder zytotoxischer Therapie oder bei Immundefizienz. <sup>e</sup> DPA einschleichend 900 (max.1200) mg pro Tag (morgens und mittags) kombiniert mit 2-mal 100 mg/Tag Zn<sup>++</sup> (Galzin, Unizink) abends (simultane Gabe interferiert mit Resorption). Striktes Monitoring von King's College Score, Enzephalopathie und Hämolyse zur Festlegung des Transplantationszeitpunktes. <sup>f</sup> Acute respiratory distress syndrome



enterohepatisch und blockiert die RNS-Synthese der Leberzellen. Die letale Dosis (0,1 mg/kg) des hitzestabilen  $\alpha$ -Amanitidins ist in ca. 10–50 g Pilzen enthalten. Auf Grund experimenteller Daten werden Penicillin (1 Mio. IE/kg KG/Tag) zur Hemmung der hepatozellulären Toxinaufnahme und Silymarin (20 mg/kg/Tag) zur Förderung der RNS-Synthese intravenös gegeben (Evidenz IV/C).

Das **ALV im dritten Trimenon der Schwangerschaft** oder unmittelbar postpartal ist entweder verursacht durch die akute Schwangerschaftsfettleber (ASFL), die sich mit Erbrechen, Hypoglykämie, Enzephalopathie, geringem Ikterus, Laktazidose, Hyperammonämie und -urikämie, mäßig erhöhten Transaminasen (ASAT >ALAT [ $<1000$  IE/l]) und evtl. Verbrauchskoagulopathie manifestiert, oder durch das HELLP-Syndrom, eine Gestose mit mikroangiopathischer Hämolyse und evtl. ALV (s. Abb. 10.10-2, Legende). Die ASFL entspricht einer schweren mitochondrialen Funktionsstörung, das HELLP-Syndrom einer vorwiegenden Mikrozirkulationsstörung der Leber. Bei rascher Beendigung der Schwangerschaft ist das ALV meist reversibel.

Das akute **Budd-Chiari-Syndrom** und die **Venenverschlusskrankung** (VOD) präsentieren sich mit Aszites, Hepatomegalie und meist Leberkapselschmerz. Obligat assoziiert sind laborchemische Thromboparameter (TAT, D-Dimer). Diagnostisch hinweisend sind das Pendelflussmuster der A. hepatica im Doppelsonogramm und die intrahepatische Kontrastmittelstagnation im Spiral-CT, beweisend die Angio-MRT und Venographie bzw. die minilaparoskopisch gewonnene Leberhistologie. Zugrunde liegt meist eine hämatologische Systemerkrankung (Thrombozythaemia vera, myeloproliferatives Syndrom, paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie), eine thrombophile Diathese (z. B. Faktor-V-Leiden, Antiphospholipidantikörpersyndrom, AT-III- oder Protein-C-Mangel), selten ein Morbus Behçet, eine granulomatöse Venulitis oder ein hypereosinophiles Syndrom. Bei der akuten Form ist das ALV meist partiell reversibel, wenn frühzeitig eine portale Dekompression der hämorrhagischen Infarzierung der Leber erreicht wird, was durch Shuntoperationen (portosystemisch oder hepatoatrial) oder in letzter Zeit durch transjuguläre Einlage eines intrahepatischen Stentshunts (TIPS) plus therapeutische Vollheparinisierung erreicht wurde. Die portale Dekompression verbesserte bei ALV die Überlebensraten von 30 auf 60–80%. In 50% der Fälle kam es zur spontanen Okklusion des TIPS. Die Überlebensrate nach Lebertransplantation lag nach 1 Jahr bei 69 und nach 5 Jahren bei 45%.

Die **Reaktivierung einer Anti-HBe- oder Anti-HBs-positiven HBV-Infektion** infolge Chemotherapie, z. B. malignen Lymphome, oder immunsuppressiver Thera-

pie von autoimmun bedingten Vaskulitiden oder Glomerulonephritiden verläuft als hochvirämische Hepatitis und teils als akutes oder subakutes Leberversagen, das auf Therapie mit Lamivudin (100 mg/Tag) sowie Absetzen der immunsuppressiven oder zytostatischen Therapie anspricht. Dies ist auch die Therapie der Wahl für die Hepatitis-B-Virus-induzierten Autoimmunopathien. Vor einer eventuellen Lebertransplantation sollte die HBV-Viruslast im Serum unter die Nachweisgrenze gesenkt werden.

Der **akut dekompensierte Morbus Wilson** wird bei Erstmanifestation kombiniert mit D-Penicillamin (z. B. 300–300–300–0 mg/Tag) und  $Zn^{++}$  (0–0–0–100–100 mg/Tag als Zinkacetat oder Oratol) behandelt. Die Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeitsstufe ist aber unverzüglich anzumelden, sobald der King's College Risk Score auf 9 Punkte steigt (s. S. 918), eine Enzephalopathie Grad 2 oder eine Hb-wirksame, kupfertoxisch bedingte Hämolyse eintreten, oder wenn es sich um die akute Dekompensation eines medikamentös geführten M. Wilson (meist infolge Absetzens der medikamentösen Therapie) handelt. Diese akuten Manifestationen des M. Wilson verlaufen rasch letal.

**Autoimmunhepatitiden**, besonders der SMA-Antikörper-positive Typ II bei jungen Frauen, kann sich als ALV oder subakutes Leberversagen präsentieren. Der AIH-Score sollte positiv ( $>15$  Punkte) und eine autoimmun getriggerte Arzneimitteldiosynkrasie (z. B. durch Cumarine) ausgeschlossen sein. Die Therapie mit Prednison (1 mg/kg KG) versagt bei ca. 20% der akuten Manifestationen. Dann ist die Lebertransplantation indiziert (Kap. 10.3).

Diffus infiltrierende **maligne Non-Hodgkin-Lymphome** der Leber, die sich als ALV präsentieren, sprechen in etwa der Hälfte der Fälle auf eine zytostatische Therapie an. Anderenfalls ist, ebenso wie bei diffuser Lebermetastasierung anderer Malignome (Mamma-, Magen-, Bronchialkarzinome, kleinzellige neuroendokrine Karzinome, akute Leukämien), die Prognose infaust.

Beim ACLV sollten in analoger Weise die Ursachen Intoxikation, Budd-Chiari-Syndrom, HBV-Reaktivierung, Autoimmunhepatitis und Non-Hodgkin-Lymphom (s. Abb. 10.10-2) als Trigger ausgeschlossen bzw. therapiert werden, ebenso bakterielle Infektionen im Bereich des Abdomens oder der Lungen, eine akute Alkoholhepatitis, die mit Prednison (1 mg/kg KG) zu therapieren ist, und hepatotoxische Medikamente.

### 10.10.6

#### Prinzipien der intensivmedizinischen Therapie des Leberversagens

Die intensivmedizinische Therapie richtet sich gegen die vier häufigsten lebensbedrohlichen Komplikatio-

nen des Leberversagens (ALV; ACLV), das sind ZNS-Schädigung, hämodynamische Instabilität, Infektionen und gastrointestinale Blutungen. Sie folgt bei ALV und ACLV denselben Grundsätzen (s. folgende Übersicht mit Anmerkungen, S. 923), allerdings spielt die Hirnödemprophylaxe/-therapie nur beim ALV eine wichtige Rolle. Da ALV und ACLV intensiv erforscht werden, empfiehlt sich eine aktuelle Literatursuche (z. B. unter [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)). Eine Eskalation der intensivmedizinischen Therapie sollte beim TCLV von der medianen Überlebensprognose vor Entgleisung, d. h. dem Prognose-Score, und der Listung für die Lebertransplantation abhängig gemacht werden.

### Allgemeine Maßnahmen

Bei ALV oder ACLV mit einem Quickwert <30% oder einer Enzephalopathie Grad 2 ist das Monitoring des neurologischen Status, des zentralen Venendrucks, des arteriellen Drucks, des Harnzeitvolumens, der Blutgaswerte und des Säuren-Basen-Status erforderlich und, im Falle einer arteriellen Hypotonie oder Oligurie, das Monitoring der Pulmonaldrücke und des Herzindex mittels Swan-Ganz-Katheter. Patienten mit Enzephalopathie Grad 2–3 sollten mit einer enteralen Ernährungssonde versorgt und bei Enzephalopathie Grad 4 oder Hypoxämie intubiert und beatmet werden (Sedierung mit Fentanyl [100–400 µg/h] und evtl. zusätzlich Midazolam [1–3 mg/h], Zielparameter s. Übersicht, Anmerkungen). Beim ALV mit Enzephalopathie Grad 3 werden wegen der Hirnödempgefahr die O<sub>2</sub>-Sättigung und die Laktatwerte in der V. jugularis interna (über retrograden V.-jugularis-interna-Katheter) überwacht. Transplantationskandidaten mit ALV und Enzephalopathie Grad 3–4 benötigen ein Monitoring des intrakraniellen Druckes (über eine epidurale Sonde) und des EEG, um latente Krampfpotentiale auszuschließen (Evidenz III/B).

### Ernährung

Die Ernährung bei ALV und ACLV unterscheidet sich nicht wesentlich von anderen kritischen Erkrankungen. Sie erfolgt bevorzugt enteral mit hochmolekularer balanzierter Flüssigdiät über Magen- oder Dünndarmsonde. Die kalorischen Empfehlungen (s. nächste Seite) tragen dem Kalorienbedarf bei ALV und Alkoholhepatitis-bedingten ACLV Rechnung. Die Energiezufuhr sollte möglichst mittels Kalorimetrie normokalorisch angepasst werden. Eine hyperkalorische Ernährung hemmt den Eiweißkatabolismus nicht, sondern verursacht Hyperglykämie und Hyperlipidämie. Fette werden als Kalienträger in Form mittelkettiger und langkettiger Triglyzeridgemische angeboten, sofern der Triglyzeridspiegel unter 350 mg/dl bleibt. Das ALV ist durch eine Störung der Glukoneogenese und eine periphere Insulinresistenz gekennzeichnet. Des-

halb kommt es häufig zur Hypoglykämie bzw. bei Glukosezufuhr zu Hyperglykämie. Das erfordert ein Monitoring der Blutzuckerwerte und ggf. die parenterale Glukose- und/oder Insulinsubstitution (bis zu 6 IE/h über Perfusor i.v.). Der Aminosäurebedarf sollte auch bei hepatischer Enzephalopathie gedeckt werden, die Substitution von verzweigt-kettigen Aminosäuren bzw. L-Ornithinaspartat senkt den Anteil der aromatischen Aminosäuren bzw. den Ammoniak im Serum und bessert wahrscheinlich die Enzephalopathie, hat aber keinen gesicherten Einfluss auf das Hirnödem oder die Überlebensrate (Evidenz IV/C). ALV und ACLV können besonders bei Mangelernährung oder Alkoholisismus zu schweren substituitionsbedürftigen Elektrolytentgleisungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Phosphatmangel und Hypomagnesiämie) führen, die eine Enzephalopathie und ein Hirnödem begünstigen.

### Hepatische Enzephalopathie

Die hepatische Enzephalopathie wird in vier Schweregrade eingeteilt (s. Abb. 10.10-2, Legende). Die Prognose wird kritisch bei Enzephalopathie Grad 3, d. h., wenn der Patient nicht mehr orientiert oder ansprechbar ist. Dann nehmen das Risiko des Multiorganversagens und das Hirnödempotenzial sehr zu. Die Entstehung des Hirnödems bei ALV korreliert gut mit der Ammoniakkonzentration in Serum und Liquor. Um die Ammoniak bildende Darmflora zu hemmen, werden in den frühen Stadien der Enzephalopathie enteral Laktulose und ggf. zusätzlich schlecht resorbierbare Antibiotika (Rifaximin, intestinale Resorption <0,01%) verabreicht. Cave: Neomycin und Paromomycin werden in nephrotoxischen Mengen resorbiert. Die Wirksamkeit ist nur für die hepatische Enzephalopathie bei chronischem Leberversagen (Evidenz I-b/A), aber nicht bei ALV erwiesen. Flumazenil, ein Benzodiazepinrezeptorantagonist, bessert bei einem Drittel der Fälle kurzfristig die Enzephalopathie, ist aber für eine längere Therapie ungeeignet. Die Wirksamkeit von Ornithinaspartat ist bei ALV und ACLV umstritten (Evidenz IV/C).

### Hirnödem

Ein Hirnödem entsteht bei 75% der Patienten mit ALV, wenn eine Enzephalopathie Grad 3 bis 4 eintritt, aber bei subakutem Leberversagen oder ACLV nur in ca. 10% der Fälle. Zur Prophylaxe wird eine exakte Flüssigkeits- und Elektrolytbilanzierung (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Mg<sup>++</sup>, PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, Ca<sup>++</sup>), schonende Pflege (cave: Auslösung von Krampfanfällen durch äußere Reize) und geringe Hochlagerung (20°) des Oberkörpers empfohlen. Kortikosteroide sind wirkungslos (Evidenz I-b/A). Die moderate Hyperventilation (Ziel: PaCO<sub>2</sub> 25 mmHg) im frühen Stadium ist umstritten und nur bei nachweisbarem günstigem Effekt auf den Sauerstoffver-

### Therapie bei Leberversagen

- Ernährung
  - Enteral 25–30 kcal/kg/Tag (besser als TPN)<sup>a</sup>, hyperkalorische Ernährung vermeiden!
  - Kohlenhydrate (4 g/kg/Tag Glukose), Aminosäuren und Fette (je 1 g/kg/Tag)
  - Eventuell Vitamine (Thiamin<sup>b</sup>, Multivitamin, Folsäure, Kofaktor)
  - Ausgleich von Säure-Basen- und Elektrolytstörungen (z. B. PO<sub>4</sub>, Mg<sup>2+</sup>)
- Hepatische Enzephalopathie<sup>c</sup>
  - Laktulose (3-mal 20–50 ml oral [prophylaktisch] bzw. 3-mal Einlauf [300 ml + 700 ml Wasser])
  - Flumazenil (probatorisch 0,5 mg i.v., keine Dauertherapie. Cave: konvulsionsfördernd)
- Hirnödem (ALV)<sup>d</sup>
  - Kontrollierte maschinelle Beatmung (ohne Hyperventilation, PaCO<sub>2</sub> 35–40 mmHg)<sup>e</sup>
  - 20% Mannitol (Bolus 0,5–1,0 g/kg i.v., wenn Serum <320 mosmol/l)
  - Pentobarbital (100 mg Bolus i.v. [ggf. 3-mal], dann 1–2 mg/kg/h i.v.) oder Thiopental (50 mg i.v. [ggf. 4-mal], dann 1 mg/kg/h bis zu 6 h i.v.)
  - Kein Ansprechen auf Glukokortikoide!
- Antibiotische bzw. antimykotische Therapie (ALV, evtl. ACLV)
  - Prophylaktisch nach Intubation (z. B. Cefuroxim 3-mal 1,5 g/Tag i.v. bzw. gemäß lokaler Richtlinie; Evidenz II-B/A)
  - Parenterale Therapie bei Erregernachweis oder SIRS-Kriterien plus Prokallitoninerhöhung (Evidenz IV/A)
  - Amphoterizin per Magen-/Darmsonde (Amphomoron 4-mal 500 mg/Tag)
- Ulkusprophylaxe (z. B. Omeprazol 40 mg/Tag i.v.; Evidenz IV/B)
- Hämodynamische Stabilisierung<sup>f</sup>
  - N-Acetylcystein 150 mg/kg/15 min in 250 ml Glukose 5%; 150 mg/kg/24 h in 500 ml Glukose 5% (Evidenz III/B)
  - Katecholamine (Noradrenalin, bei niedrigem Herzindex ggf. Dobutamin und Dopamin)
- Korrektur von Gerinnungsstörungen bei Blutung<sup>g</sup>
  - FFP, PPSB bis Quickwert >50%; AT-III bis Aktivität >50%
  - Thrombozyten, falls <30 × 10<sup>9</sup>/l
  - Heparin (100–500 IE/h i.v.) gegen Verbrauchskoagulopathie (falls FSP positiv)
- Niereninsuffizienz: HRS Typ I: Terlipressin 0,5 mg i.v. Bolus 4-stündlich (ggf. Steigerung auf 1 mg und 2 mg i.v. Bolus, jeweils nach 3 Tagen) kombiniert mit i.v. Gabe von Albumin<sup>h</sup>, kontinuierliche venöse Hämodiafiltration<sup>i</sup>, wenn
  - Oligurie (<30 ml/h) und Kreatininanstieg im Serum (>400 µmol/l)
  - Hypervolämie, speziell mit Mannitolgabe
  - Azotämie und Serumsmolalität >320 mosmol/l
  - Schwere metabolische Azidose (pH 7,2) oder Hyperkalämie
- Spezifische Therapie
  - ALV: s. S. 920
  - Bei Alkoholikern mit Paracetamolinnahme: N-Acetylcystein<sup>j</sup>
  - Autoimmunhepatitis oder Alkoholhepatitis: Prednison
- Leberersatzverfahren<sup>k</sup>: Albumin-Dialyse (MARS oder PROMETHEUS) oder Bioreaktoren (in Phase-II-Studien)

### Anmerkungen:

<sup>a</sup> Sondenernährung (duodenal, jejunal) mit hochmolekularer Flüssigkeit (1 kcal/ml; 285 mosm/kg), einschleichend von 50 ml/h auf 100–150 ml/h. Vorsicht bei Darmatonie (ggf. Metoclopramid), bei Diarrhö und Resorptionsstörung (Stuhl bakteriologie, ggf. Metronidazol oral). Total parenterale Ernährung (TPN) ist möglichst zu vermeiden, da sie komplikationsträchtiger und meist nicht nötig ist (Evidenz IV/B). Selektive

Darmdekontamination (SDD, 6-stündlich 100 mg Colistin, 80 mg Tobramycin, 500 mg Amphotericin B) bei ALV ist unstritten (Evidenz III/C). Substitution von Vitamin K nur initial und nach langer antibiotischer Therapie.

<sup>b</sup> Besonders bei Mangelernährten (z.B. Alkoholismus) mit ACLV (Evidenz III/B).

<sup>c</sup> Nach Ausgleich von auslösenden/überlagernden Elektrolyt- und Säure-Basen-Störungen (Hypokaliämie, Hyponatriämie, Phosphatmangel, Hypomagnesiämie, Azidose). Enzephalopathie Grad 4 bei ACLV ist eine Indikation zur Intubation (Aspirationsprophylaxe) und zur maschinellen Beatmung. Flumazenil ist bei ACLV (und bei ca. 30% der Patienten mit ALV) kurzfristig wirksam. Ornithinaspartat (20–40 mg/Tag in 8 h i.v.) ist bei TCLV symptomatisch wirksam (Evidenz IV/C), für ACLV aber nicht gesondert untersucht.

<sup>d</sup> Bei fulminantem ALV ist die Wahrscheinlichkeit des Hirnödems und der Hirndrucksteigerung sehr hoch, daher ab Enzephalopathie Grad 3 spezielles Monitoring der arteriell-jugularvenösen Sauerstoffextraktion, Laktatproduktion und möglichst des zerebralen Perfusionsdrucks (arterieller Mitteldruck minus intrazerebraler Druck [mittels epiduraler Sonde]). Kontrollierte maschinelle Beatmung, Relaxation (Pancuronium), Sedierung (Fentanyl), ggf. Luxusoxygenierung (FiO<sub>2</sub> 70%; Evidenz III/B).

<sup>e</sup> Standardzielparameter der Beatmung: Atemzugvolumen 5–7 ml/kg (ggf. Anpassung nach PaCO<sub>2</sub>); Frequenz 14–18/min (d. h. Hyperventilation; normal 10–12/min); arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung 95%; initiale FiO<sub>2</sub> 22–40%; Peak inspiratorischer Druck (PIP) 25–30 cm H<sub>2</sub>O (<40 cm H<sub>2</sub>O!); positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) 5 cm H<sub>2</sub>O (bei ARDS 10–15 cm H<sub>2</sub>O). Meist volumenkontrollierte Beatmung bei ALV oder ACLV mit Koma (Enzephalopathie Grad 4; Evidenz III/B).

<sup>f</sup> Monitoring von zentralvenösem Druck (ZVD), pulmonalkapillärem Verschlussdruck (PCWP [Pulmonalarterienkatheter]) und arteriellem Mitteldruck (MAP). Zielgrößen: ZVD 8–12 cm H<sub>2</sub>O; PCWP 10–18 mmHg, bei niedrigem Albumin 10–12 mmHg; MAP >55–60 mmHg, Cardiac-Index >4,5; arterielle O<sub>2</sub>-Sättigung >95%; O<sub>2</sub>-Angebot >650 ml/min/m<sup>2</sup> (Evidenz IV/B).

<sup>g</sup> Evidenz IV/B. Cave: PPSB und andere Faktorenkonzentrate können eine Verbrauchskoagulopathie verstärken (Evidenz IV/B).

<sup>h</sup> Dosissteigerung von Terlipressin, wenn kein Abfall des Kreatinins i.S. um 1 mg/dl, Dosierung von Humanalbumin 1 g/kg Körpergewicht am Tag 1, dann 20–40 g täglich i.v. (so lange ZVD <18 cm H<sub>2</sub>O); Therapiedauer bis zur Reversibilität des HRS bzw. maximal 15 Tage (Evidenz III/C).

<sup>i</sup> Bei ALV oder ACLV mit instabilem Kreislauf CVVH plus Antikoagulation mit Heparin minimal 100–200 IE/h (Evidenz IV/B) oder, falls keine Blutungsprobleme bestehen, mit Heparin 2000 IE Bolus, dann 500 IE/h (PTT 60–70 s). Bei ACLV bzw. ANV mit stabilem Kreislauf evtl. kontinuierliche arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVH) oder Hämodialyse (Evidenz III/B).

<sup>j</sup> Bei chronischem Alkoholabusus mit Leberschaden (d. h. Glutathionmangel) können wiederholte therapeutische Dosen (1 g) Paracetamol oder eine moderate Überdosis (2–3 g) zu Nekrosen und ACLV führen, auch wenn der Paracetamolspiegel nach Einnahme gemäß Nomogramm im nichthepatotoxischen Bereich liegt. Daher frühzeitige Gabe von N-ACC (Evidenz III/A).

<sup>k</sup> Einige Leberersatzverfahren befinden sich in der Phase-II-Erprobung. Möglicherweise verbessern sie bei ALV das erfolgreiche „bridging“ bis zur Lebertransplantation (Evidenz IV/B). Bei ACLV wurden Effekte auf Surrogatmarker (Enzephalopathie, Bilirubinspiegel), aber noch nicht auf die Rekompensationsrate, z. B. die Dreimonatüberlebensrate, gezeigt.

brauch und die Laktatproduktion des Gehirns einzusetzen (Evidenz III/C). Bei Zeichen der Hirndrucksteigerung hat sich eine wiederholte i.v.-Bolusinjektion von 20% Mannitol, ggf. kombiniert mit chronischer venovenöser Hämodiafiltration, bewährt (Evidenz II-a/A). Die intravenöse Gabe von Pentobarbital oder Thiopental zur Senkung einer intrakraniellen Druckerhöhung >60 mmHg ist wegen Induktion arterieller Hypotonie umstritten (Evidenz III/C) und nur unter strengem Kreislaufmonitoring durchzuführen. Bei zerebralen Krampfanfällen ist eine Therapie mit Diazepam ohne oder mit Phenytoin indiziert. Moderate Hypothermie (32–33° C) hatte in einer kleinen Fallserie eine hirndrucksenkende und protektive Wirkung gegen Hirnödeme (Evidenz III/B).

### Hämodynamische Stabilisierung

Patienten mit Leberversagen haben in der Regel eine arterielle Hypotonie, verminderten peripheren Widerstand und hyperzirkulatorische Kreislaufparameter (wie bei Sepsis). Hypertone Blutdruckspitzen sind verdächtig hinsichtlich der Entwicklung eines Hirnödems. Die hyperdynamische Zirkulation ist typischerweise kombiniert mit einer verminderten peripheren Sauerstoffutilisation. Hämodynamisches Monitoring (Zielparame-ter s. Übersicht S. 923, Anmerkungen) sowie eine exakte Volumenbilanzierung einschließlich der Substitution von Albumin oder bei Blutungen von Fresh Frozen Plasma sind erforderlich. Eine bessere hämodynamische Stabilisierung und periphere Sauerstoffutilisa-tion wurden bei ALV unterschiedlicher Ätiologie durch Dauerinfusion von N-Acetylcystein (N-ACC) erzielt (Evidenz III/B). Bei ACLV ist die N-ACC-Gabe im Rahmen des Alkohol-Paracetamol-Syndroms indiziert (Evidenz II-b/A). Für andere Formen des ACLV liegen noch keine Daten vor; jedoch ist die Wahrscheinlichkeit nachteiliger Nebenwirkungen, z. B. allergischer Reaktionen mit Bronchospasmus, der auf Kortikoste-roide anspricht, sehr gering. Der arterielle Mitteldruck wird ggf. mit Katecholaminen auf mindestens 55 mmHg eingestellt. Wenn das Ansprechen auf Katecholamine unzureichend ist, möglicherweise bedingt durch eine erhöhte endogene NO-Produktion, kann zusätzlich Vasopressin eingesetzt werden (Evidenz IV/C). Bei anderen Formen des vasodilatatorischen Schocks, z. B. bei Sepsis, wurden NO-Synthetasehem-mer und Vasopressin erfolgreich eingesetzt (Evidenz III/C). Epiprostenol zur Verbesserung der peripheren Mikrozirkulation und Sauerstoffutilisation ist nicht evidenzbasiert (Evidenz IV/C). Mittels Albumin-Dia-lyseverfahren konnte wahrscheinlich durch Entfernung kreislaufwirksamer Zytokine und Metaboliten eine Kreislaufstabilisierung bei vermindertem Katecholaminbedarf erzielt werden (Evidenz III/B). In Einzelfäl-len von ALV ohne Sepsis oder ARDS war die totale He-

patektomie mit portokavalem Shunt zur Stabilisierung des Kreislaufs und der zerebralen Perfusion bis zur Lebertransplantation (Intervall bis zu 60 h) günstig (Evi-denz IV/C).

### Antibiotische bzw. antimykotische Therapie

Früher traten systemische Infektionen bei fast 80% der Patienten mit ALV und Enzephalopathie Grad 3 oder 4 auf, vorwiegend Pneumonien (50%), Bakteriämien (26%) und Harnwegsinfektionen (22%). Überwiegend handelte es sich um bakterielle Infektionen, insbeson-dere grampositive Bakterien (70%) wie Staphylococcus aureus, Koagulase-negative Staphylokokken, Entero-kokken, Streptokokken und Haemophilus species oder gramnegative wie E. coli, Klebsiella species und Pseu-domonas aeruginosa. Ursachen sind die gestörte Pha-gozytose der Makrophagen (z. B. Kupffer-Zellen), ver-minderte Properdin- und Komplementspiegel sowie die Gefährdung durch invasive Überwachung bzw. Therapien. Im mittelfristigen Verlauf kommt es oft zu Pilzinfektionen (meist Candida, selten Aspergillus). Die Diagnose beruht auf dem Erregernachweis, da das Leberversagen sowohl SIRS-Kriterien ohne Infektion imitieren als auch Zeichen systemischer Infektionen (Fieber, Leukozytose) mitigieren kann. Regelmäßige mikrobiologische Untersuchungen (alle 5–7 Tage: Tra-chealsekret, Sputum; Nasen-, Rachen-, Axilla- Vagi-nal-, Wundabstriche; Urin, Stuhl; ggf. Blutkulturen, Katheterspitzen) sind bei ALV und ACLV indiziert. Der Erregernachweis wird für die gezielte antibiotische Therapie verwertet. Durch **parenterale Antibiotikapro-phylaxe** konnte das Infektionsrisiko in prospektiven Studien auf 20–25% gesenkt werden (Evidenz II-b/A). Wenn nicht das lokale Erregerspektrum zu berücksich-tigen ist, sollte die Prophylaxe bestehen aus Kombina-tionen von

- i.v.-Breitspektrumantibiotika (z. B. Cefuroxim oder Cefotaxim + Flucloxacillin oder Piperacillin + Taz-obactam [+ Aminoglykosid]),
- Amphotericin-B-Suspension per os/Ernährungs-sonde, Cotrimoxazol vaginal,
- Staphylokokken-wirksame Nasensalbe (z. B. Turo-xim).

Die Therapie muss dem Erregernachweis bzw. die Dosis der Nierenfunktion bzw. dem Aminoglykosid-spiegel angepasst werden. Bei klinischer Verschlechte-rung und wahrscheinlicher Infektion ohne Erreger-nachweis ist eine möglichst breit wirksame intravenöse Kombination (z. B. Imipenem [oder Meropenem] + Vancomycin oder Ciprofoxacin + Amoxycillin) mit Amphotericin B einzusetzen. Die zusätzliche intesti-nale bakterielle Dekontamination mit schwer resor-bierbaren Antibiotika hatte bei ALV keinen Vorteil (Evidenz II-b/B). Noch ist offen, ob die angestrebte en-

terale Ernährung, wie bei anderen intensivpflichtigen Erkrankungen, das Risiko systemischer Infektionen bei ALV und ACLV senken kann.

### Ulkusprophylaxe

Zur Ulkusprophylaxe sind Histamin-H<sub>2</sub>-Blocker oder Omeprazol (40 mg/Tag i.v.) indiziert (Evidenz IV/B). Die alleinige Prophylaxe mit Sucralfat (3-mal 2 g/Tag per Sonde) ist wegen des hohen spontanen Stressulkrusrisikos (30% der Fälle bei ALV) unzureichend.

### Gerinnungssubstitution

Bei ALV und ACLV sind die Werte für Fibrinogen, Prothrombin, die Faktoren V, VII, IX und X, Antithrombin III sowie die Thrombozytenaggregation vermindert, es kann eine erhebliche Thrombozytopenie vorliegen (gestörte hepatische Thrombopoietinsekretion, evtl. Verbrauchskoagulopathie). Das Blutungsrisiko korreliert stärker mit der Thrombozytopenie (unter 50.000/ $\mu$ l) als mit der plasmatischen Gerinnungsstörung. Bei Werten unter 30.000/ $\mu$ l sollten Thrombozytenkonzentrate substituiert werden (Evidenz IV/B). Die Prothrombinzeit und die Faktor-V-Aktivität sind wegen der kurzen Halbwertszeit der Faktoren ein wichtiger prognostischer Indikator (s. Abb. 10.10-2). Deshalb wird die plasmatische Gerinnungsstörung nur bei aktueller Blutung oder sehr hohem Blutungsrisiko (Ulkus, invasive Maßnahmen) mit Fresh Frozen Plasma oder PPSB und AT-III korrigiert. Bei Anzeichen von Verbrauchskoagulopathie (D-Dimer, Fibrinospaltprodukte, TAT positiv) sollte unter AT-III-Substitution (auf 70%) niedrig dosiert Heparin (100–500 IE/h) gegeben werden (Evidenz III/B). Faktorenkonzentrate und PPSB können eine Verbrauchskoagulopathie verstärken. Zum Ausschluss eines Defizits sollten täglich 5 mg Vitamin K substituiert werden.

### Nierenversagen

Bis zur Hälfte der intensivmedizinisch therapierten Patienten mit ALV und ACLV entwickeln ein Nierenversagen, entweder als hepatorenales Syndrom (HRS) infolge des Leberversagens oder infolge einer zusätzlichen Nierenschädigung z. B. durch Schock (akutes Nierenversagen mit tubulärer Nekrose) oder Nephrotoxine (Paracetamol, halogenierte Kohlenwasserstoffe etc.). Das Auftreten des Nierenversagens steigert die Letalität des ALV auf über 50% und erhöht auch im Falle einer Lebertransplantation die Komplikationsrate und Mortalität. Zur Diagnostik des HRS (Oligurie, Natrium im Urin <10 mmol/Tag, Protein im Urin <500 mg/Tag usw.) wird auf Kapitel 10.9 verwiesen. In der Regel entwickelt sich das Nierenversagen binnen 14 Tagen (Typ I des HRS). Das HRS Typ I bei Leberzirrhose war mit Terlipressin und Albumin bei 7/9 Patienten reversibel (Evidenz III/C). Bei ALV sollte die

Nierenersatztherapie als chronische venovenöse Hämodiafiltration (CVVH) unter minimaler Heparinisierung oder Prostacyclin unverzüglich eingeleitet werden, wenn eine Überwässerung, metabolische Azidose, Hyperkaliämie oder ein Hirnödem bei Nierenversagen auftreten. Für Patienten mit Nierenversagen bei TCLV oder nach Lebertransplantation ist eine konventionelle Hämodialyse oder eine arteriovenöse Hämodiafiltration (CAVH) effizienter (Evidenz III/B).

### Leberersatzverfahren

Zur passageren Überbrückung des ALV befinden sich extrakorporale Geräte vom Typus „künstliche Leber“ in klinischer Erprobung. Das Prinzip beruht auf der extrakorporalen Hämoperfusion eines Aktivkohlefilters und eines dahinter geschalteten laminaren Bioreaktors mit Leberzellen (z. B. xenogenen Schweinehepatozyten in einem semipermeablen Matrixgel, das den Austausch von Proteinen, aber nicht von Zellen gestattet). Ein Bioreaktor arbeitet etwa 6 Stunden. In einer unkontrollierten Pilotstudie ließen sich 16 von 18 Patienten mit ALV erfolgreich bis zur Lebertransplantation überbrücken (Evidenz III/C). Ein anderes System beruht auf einer CVVH mit Dialyse gegen Albuminlösung zur Entgiftung vorwiegend albumingebundener, lebergängiger Substanzen. Dies führt zur Clearance von inkomplett definierten toxischen Metaboliten, Toxinen und Zytokinen. Damit konnte in prospektiven Phase-II-Pilotstudien bei chronischem Leberversagen ein günstiger Effekt auf Enzephalopathie, Kreislaufstabilisierung, Cholestaseparameter, endogene Synthese von Gerinnungsfaktoren und die Reversibilität eines HRS Typ I gezeigt werden. In prospektiven Fallserien wurde wahrscheinlich die Überbrückung bis zur Lebertransplantation bei ALV verbessert (Evidenz III/C). Ob diese Methode die Rekompensation und das mittelfristige Überleben bei ACLV verbessert, ist noch offen.

In kleinen Pilotstudien ( $n < 10$ ) wurden kryokonservierte, allogene Hepatozyten ( $0,5\text{--}10 \times 10^7$ , fraktioniert in die Pfortader bzw. Umbilikalvene) zur Besserung des ALV oder TCLV bei Erwachsenen transplantiert, allerdings ohne längerfristiges Überleben, und zur Therapie des ALV oder ACLV bei Kindern. Bei Letzteren war ein orthotopes Engraftment mit Besserung der Leberfunktion und in Einzelfällen mit Überleben beobachtet worden. Einem breiten Einsatz dieser Technik bei ALV und ACLV stehen noch ungelöste Probleme (Zellisolierung, Zellzüchtung und Differenzierung, Abstoßung) im Weg.

### Lebertransplantation

Die *allogene, orthotope Lebertransplantation auf höchster Dringlichkeit* ist die Standardtherapie des ALV im prognostisch infausten Stadium, d. h., die

nächste verfügbare allogene Spenderleber (im Allgemeinen binnen 24–48 h) wird ggf. auch ohne ABO-Kompatibilität von Spender und Empfänger transplantiert. Damit konnte die Mortalität des ALV mit prognostisch infausten Indizes auf 30–40% gesenkt werden (Evidenz III/A). Allerdings wird eine dauerhafte, immunsuppressive Therapie erforderlich. In Europa wurde in den letzten 10 Jahren in einigen Zentren erfolgreich die *auxiliäre partielle orthotope Lebertransplantation (APOLT)* mit Implantation eines Splitleber-Allografts anstelle des resezierten linken Leberlappens durchgeführt. Die Überlebensrate war mit 63% vergleichbar. Nur ein Drittel der Überlebenden entwickelte eine Fibrose oder Zirrhose, zwei Drittel, speziell die im Alter unter 40 Jahren, hatten eine komplette Heilung der autologen Leber mit Atrophie des transplantierten Lappens. Dies erlaubte, die immunsuppressive Therapie zu beenden (Evidenz III/B). Beim Erwachsenen mit ALV ist dieser Vorteil gegen das höhere Gesamtrisiko durch einen „small for size graft“ abzuwägen. Das Zeitintervall zwischen Eintreten der Transplantationskriterien (s. S. 918) und der irreversibel infausten Gesamtprognose ist kurz. Deshalb müssen die Kontraindikationen bei Angebot einer Spenderleber aktuell überprüft werden. Überbrückende Therapien, z. B. MARS-Dialyse oder totale Hepatektomie, sind in Erprobung (Evidenz III/C). Für Kinder mit ALV oder TCLV ist die Verwandtenlebenspende des linken Leberlappens gut geeignet (Evidenzgrad II-3B). Mit zunehmender methodischer Erfahrung wird wahrscheinlich die Verwandtenlebenspende des rechten Leberlappens auch für ALV, ACLV und TCLV bei Erwachsenen in Betracht kommen.

In den nächsten Jahren sind Verbesserungen auf dem Gebiet des Leberorganersatzes (Leberersatzverfahren, verwandte Lebenspende, APOLT, evtl. Hepatozytentransplantation) zu erwarten, allerdings z. T. unter hohem Kostenaufwand. Auch an der Manipulation der Apoptose und der Stimulation der Regeneration der Leberzellen bei ALV und ACLV wird gearbeitet.

## LITERATUR

- Bernuau J, Goudeau A, Poynard T et al. (1986) Multivariate analysis of prognostic factors in fulminant hepatitis B. *Hepatology* 6: 648–651
- Böker KH, Manns MP (1998) Akutes Leberversagen. *Internist* 39: 442–452
- Fischer L, Sterneck M, Rogiers X (1999) Liver transplantation for acute liver failure. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 11: 439–445 u. 985–990
- Gimson AES, O'Grady J, Ede RJ, Portmann B, Williams R (1986) Late onset hepatic failure: Clinical, serological and histological features. *Hepatology* 6: 288–294
- Kamath, PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. (2001) A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 33: 464–470
- Mitzner SR, Stange J, Klammt S et al. (2000) Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis

- MARS: Results of a prospective, controlled clinical trial. *Liver Transplantation* 6: 277–286
- Nazer H, Ede RJ, Mowat AP, Williams R (1986) Wilson's disease: Clinical presentation and use of prognostic index. *Gut* 27: 1377–1381
- O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R (1989) Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 97: 439–445
- Plauth M, Weimann A, Holm E, Müller MJ (1999) Leitlinien der GASL zur Ernährung bei Leberkrankheiten und Lebertransplantation. *Z Gastroenterol* 37: 301–312
- Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philipott-Howard J, Williams R (2000) The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 32: 734–739
- Uriz J, Ginés P, Cárdenas A et al. (2000) Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 33: 43–48
- Wehler M, Kokoska J, Reulbach U, Hahn EG, Strauss R (2001) Short-term prognosis in critically-ill patients with cirrhosis assessed by prognostic scoring systems. *Hepatology* 34: 255–261
- Williams R (1996) Fulminant hepatic failure. *Semin Liver Dis* 16: 343–344
- Zauner Ch, Schneeweiss B, Schneider B et al. (2000) Short-term prognosis in critically ill patients with liver cirrhosis: evaluation of a new scoring system. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 12: 517–522
- Zeitoun G, Escolano S, Hadengue A et al. (1999) Outcome of Budd-Chiari syndrome: A multivariate analysis of factors related to survival including surgical portosystemic shunting. *Hepatology* 30: 84–89

## 10.11 (Benigne) Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege

TILMAN SAUERBRUCH UND BIRGIT TERJUNG

### 10.11.1 Einleitung

Erkrankungen der Gallenblase und der Gallenwege lassen sich einteilen in funktionelle Erkrankungen, Steinerkrankungen, chronische und akute Entzündungen des biliären Systems sowie angeborene Gallengangs-anomalien (s. folgende Übersicht). Sie sind hervorgerufen durch metabolische Störungen, autoimmune Vorgänge, ein fehlerhaftes neuronales und enterohormonales Zusammenspiel oder sekundäre bakterielle Infektionen. Dabei ist das pathogenetische Verständnis zum Teil, wie bei der Cholezystolithiasis, weit vorangeschritten, teilweise aber auch äußerst lückenhaft. Während zunehmend versucht wird, therapeutische Schritte aus der Pathogenese herzuleiten, ist die Therapie nach wie vor meistens empirisch entstanden und schließlich durch entsprechende Therapiestudien verfeinert bzw. korrigiert worden.

**Erkrankungen von Gallenblase und Gallenwegen**

- Funktionelle Störungen
  - Sphinkter-Oddi-Dyskinesie
  - Gallenblasendyskinesie
- Steinerkrankungen
  - Cholezystolithiasis
  - Choledocholithiasis
- Postcholezystektomiesyndrom
- Akute Entzündungen
  - Cholezystitis
  - Gallenblasengangrän
  - Gallenblasenempyem
  - Cholangitis
- Chronische (autoimmunvermittelte) Entzündungen
  - Primär sklerosierende Cholangitis
- Neoplasien
  - Gallenblasenkarzinom
  - Cholangiokarzinom
- Anomalien von Gallenblase und Gallenwegen
  - Gallengangatresie/-hypoplasie
  - Choledochuszysten
  - Caroli-Syndrom

Teilweise sind diese Beschwerden mit objektiven Zeichen der Obstruktion im Bereich des Sphinkter Oddi kombiniert, d. h. einem Anstieg von Transaminasen und Cholestase anzeigenden Enzymen oder einer Erweiterung des Gallenganges bzw. Anstieg der Pankreasenzyme.

**Biliäre Schmerzen als Indikation zur Therapie (mod. nach Festi et al. 1999)**

- Charakter: dumpfer, unscharfer viszeraler Schmerz
- Dauer: über längere Zeit (>15 min) anhaltend
- Lokalisation: Epigastrium oder rechter Oberbauch
- Ausstrahlung: in den Rücken oder unter das rechte Schulterblatt
- Zeitpunkt: häufiger postprandial
- Weitere Kriterien: Erleichterung der Schmerzen durch Stuhlgang

**10.11.2**

**Funktionelle Erkrankungen**

Die funktionellen Erkrankungen des biliären Systems betreffen Organstrukturen, die eine glatte Muskulatur haben, nämlich den Sphinkter Oddi und die Gallenblase. Diese Erkrankungen sind charakterisiert durch viszerale biliäre Schmerzen, die in das Epigastrium oder den rechten Oberbauch lokalisiert werden (s. folgende Übersicht).

**Sphinkter-Oddi-Dyskinesie**

Die Sphinkter Oddi (SO)-Dyskinesie wird unterteilt in drei Typen (Abb. 10.11-1). Der Verdacht auf SO-Funktionsstörungen kann durch so genannte Provokationstests (z. B. Nardi-Test), die allerdings nicht sehr spezifisch sind, erhärtet werden. Als objektives Therapiekriterium wird eine Erhöhung des basalen Sphinkter-Oddi-Tonus über 40 mmHg herangezogen. Da aber bis zu 90% aller Patienten mit Typ-I- und Typ-II-SO-Dyskinesie einen erhöhten basalen Sphinktertonus haben, ist die Messung nicht zwingend. Bei der Typ-III-SO-Dyskinesie kann sie allerdings therapeutisch weiterführend sein.

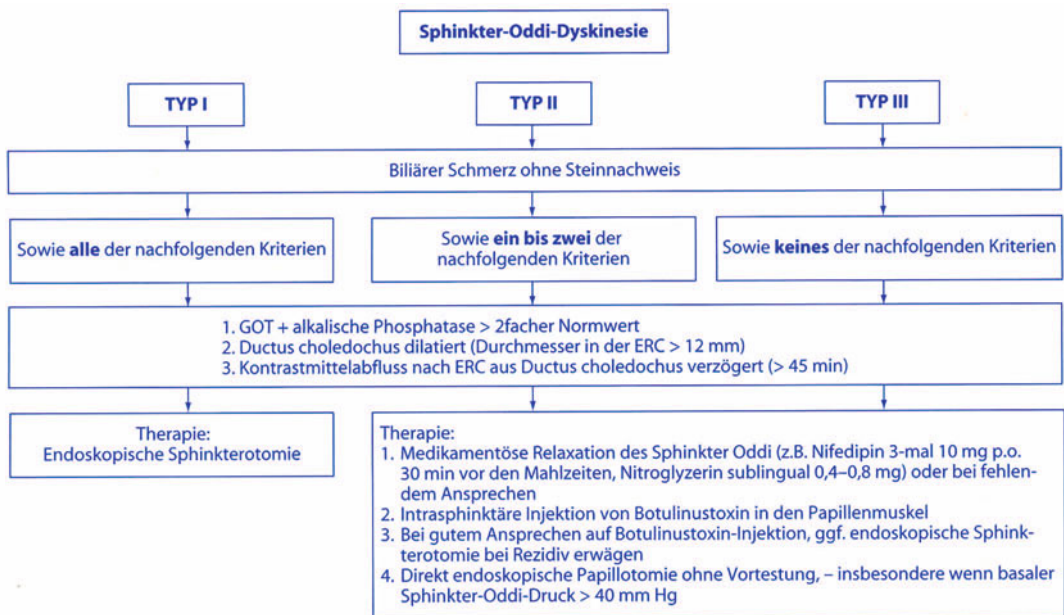


Abb. 10.11-1. Einteilungskriterien und Therapiemöglichkeiten der Sphinkter-Oddi-Dyskinesie



Die Typ-I-SO-Dyskinesie ist eine eindeutige Indikation zur endoskopischen Sphinkterdurchtrennung. Die meisten Patienten werden hierdurch beschwerdefrei. Gleiches gilt für die SO-Dyskinesie Typ II, wenngleich man hier eine probatorische Behandlung mit Kalziumantagonisten (z. B. Nifedipin 3-mal 10 mg p.o.), Nitraten (z. B. Nitroglyzerin sublingual 0,4–0,8 mg oder 1–2 Hübe) oder eventuell auch eine intrasphinkter Botulinusinjektion, die die Acetylcholin-medierte Sphinkterkontraktion unterbricht, der Papillotomie voranstellen kann. Der Effekt einer endoskopischen Sphinkterdurchtrennung ist am unsichersten bei der SO-Dyskinesie Typ III. Hier kann der Nachweis eines erhöhten basalen Sphinktertonus oder die Beeinflussbarkeit der Beschwerden durch Kalziumantagonisten bzw. Nitrate oder durch eine Botulinusinjektion für die Indikation zur Sphinkterotomie hilfreich sein. Patienten, die bei der SO-Dyskinesie Typ II und III nach einer endoskopischen Papillotomie des Gallengangsphinkters nicht beschwerdefrei werden, sollten auch auf eine isolierte Dysfunktion des Pankreassphinkters untersucht werden.

### Gallenblasendyskinesie

Obwohl – vor allem bei Cholesterinsteinträgern – eine verminderte Kontraktion der Gallenblase nachgewiesen ist, ist fraglich, ob biliäre Schmerzen auf Kontraktionsstörungen der Gallenblase zurückzuführen sind. Liegen bei steinfreier Gallenblase typische Beschwerden vor, so sind diese möglicherweise in einer Obstruktion im Bereich des Ductus cysticus mit einer Druckerhöhung in der Gallenblase begründet. Bei wiederholten starken biliären Schmerzen kann eine Cholezystektomie erwogen werden.

## 10.11.3

### Gallensteine

#### Gallenblasensteine

Gut 80% aller Patienten mit einer Cholezystolithiasis haben Cholesteringallenblasensteine. Ihre Prävalenz in den Ländern der westlichen Zivilisation ist hoch (10–20%). Sie steigt mit dem Alter und bei Vorliegen bestimmter Erkrankungen (z. B. Leberzirrhose); Frauen sind stärker betroffen als Männer. Außerdem kann eine genetische Prädisposition die Bildung von Gallenblasenkongrementen fördern. Cholesterinkongremente entstehen bei einer vermehrten hepatischen Cholesterinsekretion gepaart mit einer Neigung zur Cholesterinkristallnukleation und einer gleichzeitigen Störung der Gallenblasenmotilität. Bei etwa zwei Dritteln aller Patienten bleibt die Cholezystolithiasis asymptomatisch. Eine Behandlung des beschwerdefreien Steinträgers ist nicht notwendig, da Gallenblasensteine sehr selten zu Komplikationen und äußerst selten zum Tod

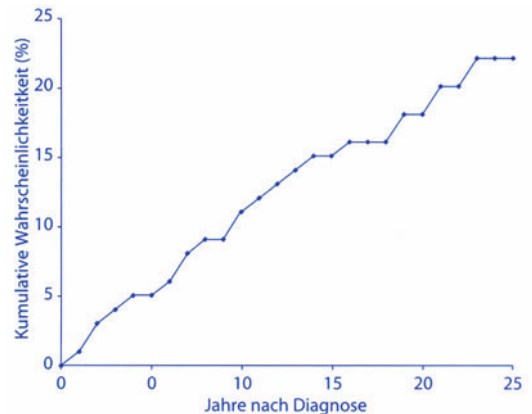


Abb. 10.11-2. Kumulative Wahrscheinlichkeit, nach Erstdiagnose/-dokumentation einer Cholezystolithiasis mit milden Symptomen biliäre Komplikationen zu entwickeln. Zu diesen zählten eine akute Cholezystitis, eine akute Gallenkolik, eine kongrementbedingte Obstruktion der extrahepatischen Gallenwege, ein Gallensteinleus oder eine biliäre Pankreatitis. (Mod. nach Friedman et al. 1989)

führen. Dieses Risiko steigt, nachdem die Patienten erstmals symptomatisch geworden sind (Abb. 10.11-2). Eine Therapienotwendigkeit ergibt sich erst im symptomatischen Stadium (d. h. bei Auftreten von typischen biliären Schmerzen oder Koliken bzw. Komplikationen wie einer akuten Cholezystitis). Die Gallenblasensteinkolik ist definiert als ein gut erinnerbares Schmerzereignis von mehr als 15 Minuten Dauer mit Schmerzlokalisierung im Epigastrium bzw. rechten Oberbauch. Eine Schmerzausstrahlung in den Rücken oder die rechte Schulter und die Kombination mit Übelkeit und Erbrechen kommen vor. Die Kolik bedarf neben einer Nahrungskarenz meist einer akuten Behandlung mit Spasmolytika (z. B. N-Butylscopolamid 20–40 mg i.v.) und Analgetika (z. B. Metamizol 1 g i.v., cave: Morphine). Neuere Daten konnten bei der biliären Kolik eine gute analgetische Wirksamkeit von Diclofenac i.m. (75 mg) zeigen.

Die laparoskopische Cholezystektomie ist die Standardtherapie zur Behandlung der symptomatischen Cholezystolithiasis (Abb. 10.11-3). Im Vergleich zur offenen Cholezystektomie hat sie eine geringere Letalität (0,2%), jedoch möglicherweise eine etwas höhere Gallengangverletzungsrate (0,25–0,5%). Im Vergleich zur offenen Cholezystektomie wird die Hospitalisationszeit halbiert (in Deutschland im Median 7 vs. 14 Tage).

Eine konservative Behandlung von Gallenblasensteinen mittels medikamentöser Litholyse und/oder Stoßwellenlithotripsie sollte nur bei gut ausgesuchten Patienten mit unkomplizierter symptomatischer Cholezystolithiasis erwogen werden, z. B. eine medikamentöse Litholyse mit Ursodeoxycholsäure (10–15 mg/kg KG) bei Patienten mit kleinen (unter 5 mm) röntgen-

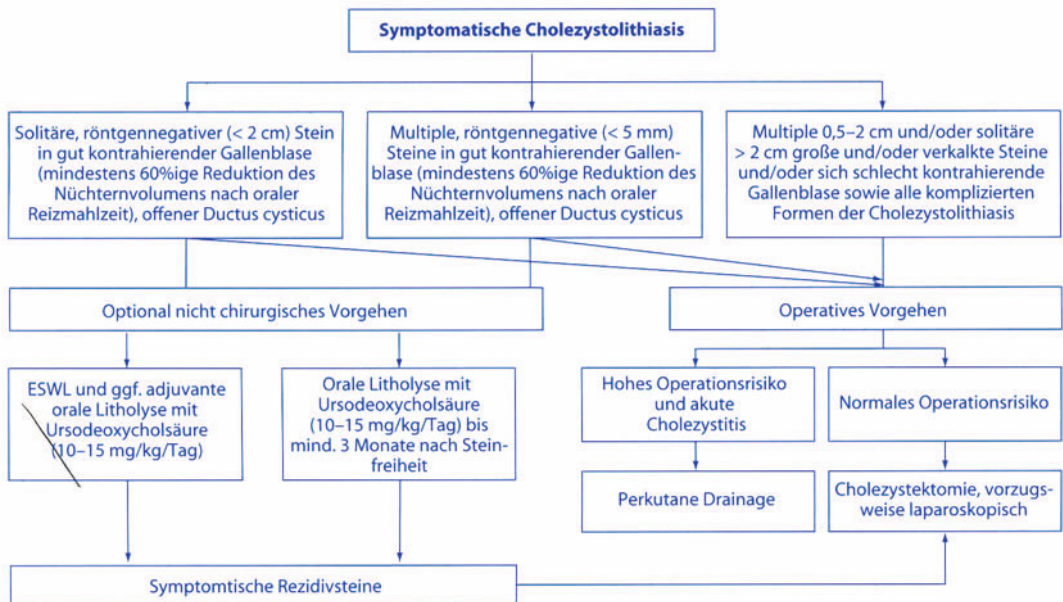


Abb. 10.11-3. Therapeutische Optionen bei symptomatischer Cholezystolithiasis

negativen Steinen und einer gut kontrahierenden Gallenblase (über 60% des Nüchternvolumens nach oraler Reizmahlzeit). Die Therapiedauer mit Ursodeoxycholsäure beträgt je nach Steingröße zwischen 6 Monaten und 2 Jahren. Patienten mit solitären röntgennegativen Steinen bis 2 cm Durchmesser und gleichzeitiger funktionstüchtiger Gallenblase kommen für eine extrakorporale Stoßwellenlithotripsie (ESWL) in Frage, gegebenenfalls mit adjuvanter Gabe von Ursodeoxycholsäure über 3 Monate (10–15 mg/kg KG). Bei der Indikationsstellung zur nichtchirurgischen Behandlung der Gallenblasensteine muss der Patient auf das relativ hohe Risiko der Rezidivsteinbildung aufmerksam gemacht werden. So haben 30% der Patienten innerhalb von fünf Jahren nach erfolgreicher ESWL Rezidivsteine, 60% dieser Patienten werden symptomatisch. Hier sollte dann eine Cholezystektomie durchgeführt werden. Vor der Entscheidung zu einer eventuellen konservativen Behandlung muss eine Sonographie zur Kontraktionsprüfung der Gallenblase und zur Bestimmung von Steingröße und Steinzahl vorgenommen werden. Eine Gallenblasenröntgenzielaufnahme ist darüber hinaus zum Ausschluss von Konkrementverkalkungen notwendig. Alternativ kann bei der Erwägung einer nichtchirurgischen Behandlung auch ein orales Cholezystogramm vorgeschaltet werden, das über die Gallenblasenfunktion sowie über die Größe, Verkalkung und das Schwebverhalten der Konkremeunte Auskunft gibt. Nach erfolgreicher konservativer Therapie kann eine sekundäre Prophylaxe der Steinbildung

mittels intermittierender Ursodeoxycholsäure erwogen werden.

Es gibt nur wenige Ausnahmen von der Regel, eine asymptomatische Cholezystolithiasis nicht zu behandeln: z. B. Patienten mit einer Porzellangallenblase, Gallensteine mit einem Durchmesser über 3 cm oder Gallenblasensteinträger mit Verdacht auf ein gleichzeitiges großes Schleimhautadenom der Gallenblase. Bei diesen Befunden rechtfertigt die erhöhte Karzinomrate die operative Entfernung des Organs.

### Gallengangsteine

Im Gegensatz zu den Gallenblasensteinen sind nur etwa ein Drittel der Gallengangsteine typische, aus der Gallenblase abgewanderte Cholesterinsteine (sekundäre Gallengangsteine), während die im Gallengang entstandenen Konkremeunte (primäre Gallengangsteine) so genannte braune Pigmentsteine sind, die aus einem Gemisch von unlöslichen Bilirubinkonjugaten, Cholesterin und anderem organischem Material bestehen. Einige sekundäre Gallengangsteine enthalten einen Cholesterinkern. Bei Gallengangsteinen liegt meist auch eine bakterielle Infektion der Gallengänge vor. In Ländern westlicher Zivilisation sind die Steine meistens extrahepatisch lokalisiert. Strikturen begünstigen die Steinbildung. Bei Asiaten werden nicht selten intrahepatische Pigmentsteine auf Grund einer chronischen Infektion der großen intrahepatischen Gallengänge beobachtet.

Unter Berücksichtigung der spärlichen Daten zum natürlichen Verlauf bei asymptomatischen Gallengang-

steinen wird – im Gegensatz zur asymptomatischen Cholezystolithiasis – empfohlen, auch den symptomlosen Gallengangstein zu entfernen, da die kumulative Komplikationsrate relativ hoch ist (ca. 25%).

Gallengangsteine, die anlässlich einer Cholezystektomie bei etwa 10% bis 15% der Patienten gefunden werden, können chirurgisch (offene oder laparoskopische Choledochotomie), endoskopisch nach vorheriger Papillotomie oder perkutan transhepatisch entfernt werden. Bei den nichtchirurgischen Methoden muss die Steinentfernung nicht selten mit einer intra- oder extrakorporalen Lithotripsie kombiniert werden. Bei cholezystektomierten Patienten ist immer die endoskopische transpapilläre Therapie einschließlich Papillotomie die Methode der Wahl. Neuere Arbeiten propagieren die Steinentfernung durch die intakte Papille nach vorheriger Ballondilatation. Dies ist aber auf Grund der spärlichen Datenlage nicht Standard. Die Gallengangkonkremente sollten möglichst direkt nach der endoskopischen Papillotomie extrahiert werden. Gelingt dies nicht, muss – insbesondere bei Patienten mit (septischer) Cholangitis oder Hochrisikopatienten – die Gallendrainage über eine nasobiliäre Sonde gewährleistet werden. Alternativ kann auch im so genannten „Rendezvous-Verfahren“ die Steinextraktion mittels kombiniert perkutan transhepatischem und transpapillär endoskopischem Zugang versucht werden. Die endoskopische Papillotomie hat eine Komplikationsrate von bis zu 10% (hauptsächlich Pankreatitis und Blutung). Methodenbedingte letale Komplikationen kommen bei <0,5% der Patienten vor (Duodenalperforation, Blutung, Pankreatitis). Unter Zuhilfenahme verschiedener Lithotripsiemethoden (spezielle Lithotripterkörbchen, intrakorporale elektrohydraulische oder Laserlithotripsie bzw. extrakorporale Stoßwellenlithotripsie) können bei über 95% der Patienten die Gallengänge auf nichtchirurgischem Wege komplett saniert werden.

Nach den vorliegenden kontrollierten Studien können Patienten, bei denen gleichzeitig symptomatische Gallengang- und Gallenblasensteine vorliegen, einzeitig offen operiert werden (Cholezystektomie und Choledochotomie). Möglicherweise gilt dies auch für das laparoskopische Vorgehen, sofern der Operateur wirklich eine ausreichende Erfahrung mit der laparoskopischen Choledochotomie hat. In Deutschland wird jedoch das so genannte therapeutische „Splitting“ propagiert, also eine primäre endoskopische Sanierung der Gallengänge mit anschließender laparoskopischer Cholezystektomie, obwohl es hierzu bislang keine kontrollierten Studien gibt. Dies verlangt vor allem eine enge Kooperation zwischen gut ausgebildeten Endoskopikern und dem laparoskopisch tätigen Chirurgen. Bei Patienten mit hohem Operationsrisiko und fehlender Möglichkeit einer endoskopischen Sanierung des

Gallenganges kann – gegebenenfalls vorübergehend – eine endoskopische Prothesenplatzierung vorgenommen werden, um den Gallefluss wiederherzustellen.

Etwa 10–15% der Patienten entwickeln innerhalb von 10 Jahren neuerliche biliäre Symptome, vor allem auf Grund von Rezidivsteinen, die in der Regel endoskopisch extrahierbar sind. Der Nutzen einer prophylaktischen medikamentösen Therapie z. B. mit Ursodeoxycholsäure ist bislang wegen fehlender kontrollierter Studien nicht gesichert.

**Postcholezystektomiesyndrom**

Unter Postcholezystektomiesyndrom wird ein Symptomenkomplex zusammengefasst, der sowohl uncharakteristische abdominelle Beschwerden wie Blähungen, dumpfe Schmerzen und „Verdauungsstörungen“ als auch typische biliäre Schmerzen bzw. Zeichen der Cholestase umfasst. Bei etwa der Hälfte der Patienten ist keine organische Ursache nachweisbar. Am ehesten handelt es sich hier um funktionelle abdominelle Beschwerden. Bei den übrigen Patienten finden sich organische gastrointestinale, pankreatikobiliäre oder extragastrointestinale Ursachen oder Probleme im Bereich der Cholezystektomienarbe (Abb. 10.11-4).

Eine retrograde Gallengangdarstellung sollte nur vorgenommen werden, wenn auch die Wahrscheinlichkeit einer Indikation zur endoskopischen Papillotomie besteht, also bei klinischen Zeichen einer Gallengangstenose oder einer Cholangiolithiasis (z. B. Cholestase oder typische biliäre Schmerzen). Bei uncharakteristi-

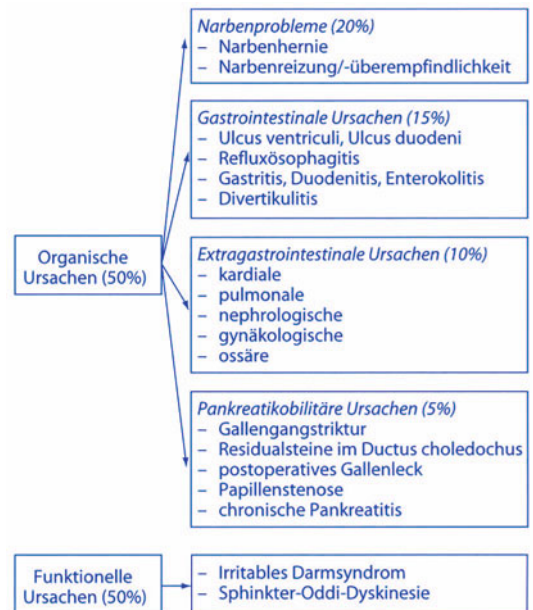


Abb. 10.11-4. Ursachen des Postcholezystektomiesyndroms

schem Beschwerdebild sollte die weniger invasive Magnetresonanzcholangiopankreatikographie (MRCP) herangezogen werden. Die Therapie richtet sich nach der exakten Diagnose.

#### 10.11.4

#### Entzündliche Erkrankungen der Gallengänge

Entzündliche Erkrankungen der Gallengänge lassen sich unterteilen in bakterielle Entzündungen, insbesondere bei Gallenblasen- und -gangsteinen, oder anatomischen Anomalien der Gallengänge sowie in autoimmunvermittelte chronische Entzündungen (primär sklerosierende Cholangitis).

#### Akute Cholezystitis

90% aller Patienten mit einer Gallenblasenentzündung haben auch Gallenblasensteine. Bei 10% der Patienten wird eine so genannte akalkulöse Cholezystitis beobachtet (postoperative Wandischämien, Cholezystitis bei Vaskulitiden oder nach abdominalen Eingriffen mit lang dauernder parenteraler Ernährung). Auslösend ist bei den meisten Patienten wahrscheinlich eine steinbedingte Zystikusobstruktion mit einer gleichzeitigen Veränderung der Gallezusammensetzung, die zu einer chemischen Entzündung der Gallenblasenwand und einer sekundären bakteriellen Besiedlung führt. Patienten mit akuter Cholezystitis haben anhaltende viszerale Schmerzen im rechten Oberbauch, die auch in die Schulter ausstrahlen können. Bei den meisten Patienten werden eine leichte Bilirubinerhöhung und nahezu immer eine Leukozytose gefunden. Die Ultraschalluntersuchung ist häufig diagnostisch (Ödem der Gallenblasenwand mit einer Dicke über 4–5 mm und Schichtungsphänomen). Gelegentlich findet sich auch ein Gallenblasenhydrops. Unbehandelt entsteht bei jedem fünften Patienten eine Gangrän der Schleimhaut; bei 2% der Patienten kommt es zur offenen Perforation.

Die Therapie der akuten Cholezystitis richtet sich gegen die akuten Schmerzen, die bakterielle Besiedlung (häufigste Keime *E. coli*, *Enterobacter species*, Klebsiellen sowie grampositive Keime, insbesondere Enterokokken) und das verursachende Steinleiden an sich (s. folgende Übersicht). Die Patienten sollten früh elektiv (möglichst innerhalb von 72 h nach Diagnosestellung) operiert werden. Die Operation innerhalb von 1–5 Tagen nach Diagnosestellung hat nach mehreren kontrollierten Studien deutliche Vorteile gegenüber einer Operation zu einem späteren Zeitpunkt (kürzere Krankenhausverweildauer, geringere Kosten, Verringerung von Morbidität und Letalität). Standard ist dabei die laparoskopische Entfernung der Gallenblase. Bei kritisch kranken Patienten mit deutlich erhöhtem Operationsrisiko kann alternativ, wie in unkontrollierten

Studien gezeigt, eine passagere perkutane Drainage angelegt werden. In der Schwangerschaft sollte bei dringlicher Indikation vorzugsweise im zweiten Trimenon eine laparoskopische Cholezystektomie durchgeführt werden, grundsätzlich ist aber auch ein entsprechender Eingriff unter strenger Indikationsstellung im ersten und dritten Trimenon möglich.

#### Therapie der akuten Cholezystitis

- Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes
- Analgetische Therapie, z. B. Metamizol 1 g i.v.; cave: Morphine
- Antibiotische Therapie bei nicht septischem Patient:
  - Zum Beispiel Mezlocillin 3-mal 4 g i.v., Piperacillin 3- bis 4-mal 2–4 g i.v.,
  - Ceftriaxon 1-mal 2 g i.v., ggf. auch Ciprofloxacin 2-mal 250–500 mg p.o. oder
  - Trovafloxacin 1-mal 100–200 mg p.o.
- Antibiotische Therapie bei septischem Patient:
  - z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 Tage 3-mal 4,5 g i.v., dann 2-mal 4,5 g i.v.
  - oder Imipinem/Meronem 3 Tage 3-mal 1 g i.v., dann 3-mal 0,5 g i.v., ggf. Kombination mit Gentamicin 3–5 mg/kg KG i.v. als Einmaldosis
- Laparoskopische Cholezystektomie innerhalb von 1–5 Tagen nach Diagnosestellung

#### Cholangitis

Die akute Cholangitis wird in der Regel durch gramnegative Bakterien (*E. coli*, Klebsiellen, *Enterobacter species* oder seltener durch grampositive Bakterien (Enterokokken)) hervorgerufen; meistens bei stein- bzw. strikturbedingten Abflussstörungen. Daraus erklärt sich die klassische Symptomatik der Cholangitis (Fieber, Ikterus und biliäre Schmerzen). Es kann sich um ein schweres Krankheitsbild bis hin zum septischen Schock handeln. Als primäre Diagnostik wird immer eine Ultraschalluntersuchung vorgenommen (indirekte Zeichen der Gallengangerweiterung oder direkter Steinnachweis), der jedoch bei dringendem Verdacht auf eine Obstruktion der Gallenwege sofort eine endoskopisch retrograde Gallengangdarstellung folgen sollte (gleichzeitige Möglichkeit der therapeutischen Intervention).

Bei anhaltenden Schmerzen und Zeichen des septischen Schocks ist eine sofortige Gallengangdarstellung mit Drainage angezeigt. Bei schlechter Gerinnungssituation (z. B. Erniedrigung des Quickwertes durch Verminderung Vitamin-K-abhängiger Gerinnungsfaktoren) sollte auf die endoskopische Papillotomie verzichtet und zunächst nur über eine nasobiliäre Sonde die Galle drainiert werden. Bei normalen Gerinnungswerten und entsprechender Erfahrung des Endoskopikers kann gleich eine endoskopische Papillotomie, gegebenenfalls mit Steinextraktion, vorgenommen werden. Vor jedem invasiven Eingriff muss eine antibiotische Therapie eingeleitet werden, die die häufigsten Erreger abdeckt (s. folgende Übersicht).

**Therapie der akuten Cholangitis**

- Ausgleich des Flüssigkeits- und Elektrolythaushaltes
- Analgetische Therapie: z. B. Metamizol 1 g i.v.; cave: Morphine
- Antibiotische Therapie bei nichtseptischem Patient:
  - Zum Beispiel Mezlocillin 3-mal 4 g i.v., Piperacillin 3- bis 4-mal 2–4 g i.v.,
  - Ceftriaxon 1-mal 2 g i.v. oder ggf. Ciprofloxacin 2-mal 250–500 mg p.o. oder
  - Trovafloxacin 1-mal 100–200 mg p.o.
- Antibiotische Therapie bei septischem Patient:
  - z. B. Piperacillin/Tazobactam 3 Tage 3-mal 4,5 g i.v., dann 2-mal 4,5 g i.v.
  - oder Imipinem/Meronem 3 Tage 3-mal 1 g i.v., dann 3-mal 0,5 g i.v., ggf. Kombination mit Gentamicin 3–5 mg/kg KG i.v. als Einmaldosis
- Rasche Drainage: endoskopische Papillotomie, ggf. mit Konkrementextraktion
- Bei Gerinnungsstörungen zunächst endoskopische Einlage einer nasobiliären Sonde, später endoskopische Papillotomie mit Konkrementextraktion

**Primär sklerosierende Cholangitis**

Die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) ist eine wahrscheinlich immunvermittelte chronisch-entzündliche Erkrankung der großen intrahepatischen Gallengänge. Bei knapp 90% der Patienten sind auch die extrahepatischen Gallengänge betroffen. Die entzündlich-fibrotischen Gallengangveränderungen können zu stenosierenden Strikturen und sekundären bakteriellen Infektionen, deutlicher Cholestase und sekundärer Steinbildung führen. Der Endzustand der Erkrankung ist das Vollbild einer biliären Leberzirrhose mit ihren Komplikationen (portale Hypertension, Aszites, Gallengangkarzinom). 50–90% der Patienten haben gleichzeitig eine Colitis ulcerosa. Es werden vier Stadien der PSC unterschieden (Stadium I: lediglich Fibrose des Portaltraktes bis Stadium IV: Vollbild der biliären Zirrhose). Die meisten Patienten sind – insbesondere in den frühen Krankheitsstadien – asymptomatisch (einige leiden unter Müdigkeit und Pruritus). Die Verdachtsdiagnose auf eine primär sklerosierende Cholangitis ergibt sich vor allem bei Patienten mit Colitis ulcerosa und pathologischen Leberwerten. Krankheitsspezifische Serummarker gibt es nicht, es finden sich lediglich bei der Mehrzahl der Patienten atypische p-ANCA (antineutrophile zytoplasmatische Antikörper) im Serum. Die Diagnose der PSC wird durch eine Darstellung der Gallengänge (MRCP oder endoskopisch retrograde Cholangiographie) und gegebenenfalls auch durch eine Leberpunktion gestellt.

Die Therapie der PSC hat folgende Ziele: Verlangsamung des chronisch-entzündlichen Prozesses, Revision anatomischer Veränderungen wie Gallengangstrikturen, Behandlung von Symptomen (z. B. Juckreiz, Vitaminsubstitution, Behandlung einer begleitenden Osteopenie und Osteoporose) bzw. von Komplikationen (z. B. der biliären Leberzirrhose bzw. Cholangitis; s. folgende Übersicht).

Da es sich bei der PSC sehr wahrscheinlich um einen autoimmunvermittelten Prozess handelt, wurde eine Reihe von immunsuppressiven Therapien einschließlich Kortikosteroiden, D-Penicillamin, Cyclosporin A, Methotrexat und Azathioprin erprobt. Für keines dieser Behandlungsschemata konnte gezeigt werden, dass der Entzündungsprozess aufgehalten wird. Dies gilt auch für die Kolektomie bei begleitender Colitis ulcerosa.

**Ziele und Strategien in der Therapie der PSC**

- Verlangsamung des chronisch-entzündlichen Prozesses
  - Immunsuppressive Therapie (z. B. Kortikosteroide, Methotrexat, Azathioprin, Cyclosporin, D-Penicillamin)
- Veränderung des individuellen Gallensäurepools zugunsten erhöhter Konzentrationen von Ursodeoxycholsäure; z. B. mit Ursodiol 13–15 mg/kg KG p.o.
- Revision anatomischer Veränderungen, z. B. Gallengangstrikturen mit oder ohne sekundäre Cholangitis: endoskopische Einlage von Endoprothesen bei relevanten extrahepatischen Strikturen und begleitende antibiotische Therapie der Cholangitis (s. S. 931)
- Behandlung krankheitstypischer Symptome (Juckreiz) durch
  - H<sub>1</sub>-Antagonisten (Terfenadin 2-mal 60 mg p.o.) u. a.
  - Cholestyramin (1- bis 4-mal 4 g p.o.), Opiatantagonisten (z. B. Naltrexon 50 mg p.o., Nalmefen 3-mal 2–15 mg p.o.) Rifampicin (10 mg/kg KG p.o.)
- Verbesserung der Fettmalabsorption mit Mangel an fettlöslichen Vitaminen
  - Zum Beispiel Vitamine A, D, E, K 1-mal/Monat i.m.
- Osteopenie, Osteoporose
  - Bei Vitamin-D<sub>3</sub>-Mangel Gabe von z. B. 0,25 µg Calcitriol p.o. sowie 1–1,5 g Kalzium p.o.
- Komplikationen der PSC
  - Cholangitis: z. B. antibiotische Therapie (s. S. 931)
  - Endoskopische Revision von Galleabflussbehinderungen
  - Biliäre Zirrhose und deren Komplikationen (Aszites, Ösophagusvarizenblutung, Enzephalopathie)
  - Intrahepatisches Gallengangkarzinom: z. B. orthotope Lebertransplantation in Abhängigkeit von der Ausdehnung und Lokalisation
  - Extrahepatisches Gallengangkarzinom: z. B. endoskopische und/oder perkutan transhepatische Einlage von Endoprothesen zur Galledrainage

Derzeit werden die Patienten mit der Gallensäure Ursodeoxycholsäure in einer Dosierung von 13–15 mg/kg KG p.o. behandelt. Möglicherweise ist eine höhere Dosis (20 mg/kg KG) effizienter. Durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure wird das individuelle Gallensäuremuster zugunsten einer Abnahme der toxischeren hydrophoben Gallensäuren (z. B. Chenodes[desoxy]oxycholsäure, Des[desoxy]oxycholsäure, Lithocholsäure) im enterohepatischen Kreislauf verändert. Allerdings kann durch die Gabe von Ursodeoxycholsäure nur eine Verbesserung der biochemischen Cholestaseparameter erreicht werden, jedoch kein Rückgang der histologischen Veränderung oder ein Stillstand des entzündlichen Prozesses.

Entscheidend für die Therapie der PSC ist die rechtzeitige Indikation zur Lebertransplantation. Diese soll-

te möglichst vor einer eventuellen Kolektomie durchgeführt werden. Der so genannte Risiko-Score aus der Mayo-Klinik (Berücksichtigung von Parametern wie Patientenalter, Serumbilirubin, GOT, Serumalbumin und abgelaufene Varizenblutung) erlaubt es, die Prognose der Erkrankung einzuschätzen. Um die Transplantation zu rechtfertigen, sollte das Risiko der Letalität im Verlauf der kommenden 1–2 Jahre höher als 10–20% sein.

### 10.11.5

#### Angeborene Gallengangomalien

##### Gallengangatresie/-hypoplasie

Die Gallengangatresie bzw. -hypoplasie ist eine seltene, angeborene Erkrankung (Prävalenz 1:12.000). Man unterscheidet eine extrahepatische Gallengangatresie (Typ I: Atresie des Ductus choledochus, Typ II: Atresie des Ductus hepaticus communis, Typ III: Atresie der

Evidenz der Therapieempfehlungen	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ I</b>		
Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	I-b	A
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ II</b>		
Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	I-b	A
Behandlung mit Kalziumantagonisten (Nifedipin)	IV	B
Behandlung mit Nitraten (Nitroglyzerin)	IV	B
Intrasphinktäre Botulinusinjektion	IV	B
<b>Sphinkter-Oddi-Dyskinesie Typ III</b>		
Endoskopische Sphinkterdurchtrennung	IV	B
<b>Gallenblasendyskinesie</b>		
Cholezystektomie	IV	B
<b>Gallenblasensteine</b>		
Diclofenac	I-b	A
Laparoskopische Cholezystektomie	II-b	B
Medikamentöse Litholyse mit Ursodeoxycholsäure	I-b/I-a	A
Extrakorporale Stoßwellenlithotripsie	II-a	A
– ggf. mit Ursodeoxycholsäuregabe	I-b	B
Cholezystektomie	IV	A
Operative Entfernung des Organs	IV	C
<b>Gallengangsteine</b>		
Operative Entfernung	IV	B
Endoskopische transpapilläre Therapie inkl. Papillotomie	IV	B
Steinentfernung nach Ballondilatation	IV	B
Gallendrainage	II-b	A
„Rendezvous-Verfahren“	II-b	A
Verschiedene Lithotripsiemethoden	IV	A
Cholezystektomie + Choledochotomie	II-a	B
Laparoskopische Choledochotomie	I-b	B
Endoskopische Prothesenplatzierung	II-a	A
Prophylaktische medikamentöse Therapie	IV	A
<b>Akute Cholezystitis</b>		
Laparoskopische Cholezystektomie	II-b	B
– in der Schwangerschaft	IV	C
Passagere perkutane Drainage	III	B
<b>Cholangitis</b>		
Gallengangdarstellung mit Drainage	I-b	A
Drainage über nasobiliäre Sonde	II-b	A
Endoskopische Papillotomie	I-b	A
Antibiotikatherapie	II-B	A
<b>PSC</b>		
Immunsuppressive Therapie	I-b	A
Kolektomie (bei begleitender Colitis ulcerosa)	I-b	A
Behandlung mit Ursodeoxycholsäure		
– 13–15 mg/kg KG p.o.	I-b	A
– 20 mg/kg KG p.o.	II-a	A
Lebertransplantation	III	A
<b>Choledochuszysten, Caroli-Syndrom</b>		
Lebersegment-/lappenresektion	II-b	A

Ductus hepatici dexter and sinister), eine intrahepatische Gallengangatresie sowie eine Gallenganghypoplasie. Die Patienten werden meist kurz nach der Geburt mit einem rasch progredienten Ikterus auffällig. Therapeutisch wird der Gallefluss entweder durch Anlage einer biliodigestiven Anastomose (z. B. Portoenterostomie nach Kasai) oder, in den letzten Jahren vorzugsweise praktiziert, durch eine orthotope Lebertransplantation wiederhergestellt.

### Choledochuszysten, Caroli-Syndrom

Rezidivierender Ikterus, kolikartige Schmerzen unter dem rechten Rippenbogen, Pruritus und eventuell ein tastbarer Tumor im rechten Oberbauch können differentialdiagnostisch hinweisend für das Vorliegen von Choledochuszysten sein (Prävalenz 1:50.000 bis 1:200.000). Bei 20% der Patienten manifestieren sich diese klinisch erst im Erwachsenenalter. Man unterscheidet fünf Typen von Choledochuszysten:

- zystische Dilatation des Ductus choledochus und/oder Ductus hepaticus (Typ I),
- isoliertes Divertikel des Ductus choledochus (Typ II),
- intraduodenales Divertikel mit Choledochuszele (Typ III),
- kombinierte intra- und extrahepatische Gallengangszysten (Typ IV),
- Caroli-Syndrom (Typ V) mit multiplen zystischen Dilatationen der intrahepatischen Gallengänge.

Die angeborenen zystischen Gallengangveränderungen sind mit einem deutlich erhöhten Karzinomrisiko (0,7%) assoziiert. Rezidivierende Cholangitiden und die Bildung von Gallengangsteinen in den zystischen Gallengangveränderungen stellen eine Therapieindikation dar. Die früher empfohlene chirurgische Zystenterostomie ist zugunsten einer kompletten Exzision extrahepatischer Zysten mit biliodigestiver Anastomose des verbleibenden Gallenganges verlassen worden. Bei intrahepatischen Gallengangszysten wird je nach Ausdehnung eine Lebersegment- oder -lappenresektion durchgeführt. Eine orthotope Lebertransplantation wird bei komplexen, über mehrere Segmente verteilten Zysten notwendig.

### LITERATUR

- Akriviadis EA, Hatzigavriel M, Kapnias D, Kirimidis J, Markantas A, Garyfallos A (1997) Treatment of biliary colic with diclofenac: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 113: 225–231
- Beuers U, Spengler U, Kruijs W et al. (1992) Ursodeoxycholic acid for treatment of primary sclerosing cholangitis: A placebo controlled trial. *Hepatology* 16: 707–714
- Binmoeller KF, Bruckner M, Thonke F, Soehendra N (1993) Treatment of difficult bile duct stones using mechanical, electrohydraulic and extracorporeal shock wave lithotripsy. *Endoscopy* 25: 201–206

- Broomé, Olsson R, Lööf L et al. (1996) Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 38: 610–615
- Festi D, Sottili S, Colecchia A, Attili A, Mazzella G, Roda E, Romano F (1999) Clinical manifestations of gallstone disease: evidence from the multicenter Italian study on cholelithiasis (MICOL). *Hepatology* 30: 839–846
- Friedman GD, Raviola CA, Fireman B (1989) Prognosis of gallstones with mild or no symptoms: 25 years of follow-up in a health maintenance organization. *J Clin Epidemiol* 42: 127–136
- Geenen J, Hogan W, Dodds W, Toouli J, Venu R (1989) The efficacy of endoscopic sphincterotomy in postcholecystectomy patients with sphincter Oddi-dysfunction. *N Engl J Med* 320: 82–87
- Kim WR, Therneau TM, Wiesner RH et al. (2000) A revised natural history model for primary sclerosing cholangitis. *Mayo Clin Proc* 75: 688–694
- Neubrand M, Sackmann M, Caspary WF et al. (2000) Leitlinien der deutschen Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen zur Behandlung von Gallensteinen. *Z Gastroenterol* 38: 449–468
- Paumgartner G (1993) Strategies in the treatment of gallstone disease. Working team report. *Gastroenterology Int* 6: 65–75
- Rhodes M, Sussman L, Cohen L, Lewis MP (1998) Randomised trial of laparoscopic exploration of common bile duct versus postoperative endoscopic retrograde cholangiography for common bile duct stones. *Lancet* 351: 159–161
- Ros E, Zambon D (1987) Postcholecystectomy symptoms. A retrospective study of gall stone patients before and two years after surgery. *Gut* 28: 1500–1504
- Steiner CA, Bass EB, Talamini MA, Pitt HA, Steinberg EP (1994) Surgical rates and operative mortality for open and laparoscopic cholecystectomy in Maryland. *N Engl J Med* 330: 403–408
- Todayani T, Watanabe Y, Narusue M (1977) Congenital bile duct cysts. Classification, operative procedures, and review of thirty-seven cases including cancer arising from choledochal cyst. *Am J Surg* 134: 263–269
- Mitchell SA, Bansal DS, Hunt N, von Bergmann K, Fleming KA, Chapman RW (2001) A preliminary trial of high-dose ursodeoxycholic acid in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 121: 900–907

## 10.12

### Akute und chronische Pankreatitis

VOLKER KEIM UND JOACHIM MÖSSNER

#### 10.12.1

##### Definition

Eine akute Pankreatitis ist eine einmalige akut-entzündliche Episode, wohingegen bei einer chronischen Pankreatitis rezidivierende Entzündungsschübe auftreten. Bei der ersten Form können narbige Veränderungen zurückbleiben. Das Ergebnis der chronischen Entzündung ist jedoch ein progredienter Organuntergang.

#### 10.12.2

##### Pathophysiologie

Auslöser der Pankreatitis sind reichlicher Alkoholkonsum bzw. in der Papilla Vateri inkarzerierte Gallen-

gangsteine. In vielen Fällen passieren die Steine zwar spontan die Papille, die vorübergehende Druckerhöhung scheint aber der Trigger für die Auslösung einer Pankreatitis zu sein. Daneben sind die Hyperlipoproteinämie bzw. Hyperkalzämie zu nennen. Mittlerweile wurden genetische Risikofaktoren der Erkrankung nachgewiesen. Hierbei handelt es sich um Mutationen in den Genen des kationischen Trypsinogens, des sekretorischen Trypsininhibitors SPINK 1 („serine protease inhibitor Typ Kasal 1“) und des CFTR („cystic fibrosis transmembrane conductance regulator“). Die Mutationen des kationischen Trypsinogens spielen insbesondere bei der autosomal-dominant vererbten hereditären Pankreatitis eine Rolle, wohingegen SPINK-1- und CFTR-Mutanten auch bei allen anderen Pankreatitisformen gefunden wurden.

Die akute Pankreatitis ist auf Grund der Symptomatik nicht von einem ersten akuten Schub einer chronischen Pankreatitis zu trennen. In beiden Fällen wird initial eine intrapankreatische Aktivierung des Trypsins gefunden, das seinerseits die anderen Pankreasproenzyme (Zymogene) aktiviert. Daneben erfolgt eine Sekretion von Enzymen ins Interstitium, die Fettgewebnekrosen (durch Lipase bzw. Phospholipase A<sub>2</sub>) und eine Zerstörung der Azinuszellen (durch lipolytische Produkte und Elastase) zur Folge haben kann. Dies beeinträchtigt die Organperfusion, ein Umstand, der wiederum die Induktion einer systemischen Entzündungsreaktion bewirkt, die ihrerseits mit einer schlechten Prognose der Erkrankung assoziiert ist.

Es existieren zahlreiche Spekulationen, wie und warum rezidivierende akute Schübe der Pankreatitis in eine chronische Entzündung münden, d. h., wie und weshalb die Pankreatitis auch ohne auslösende Noxe (z. B. fortgesetzten Alkoholkonsum) weiter fortschreiten kann. Die postulierten Mechanismen (Obstruktionstheorie, metabolische Theorie etc.) sind nicht durch Daten belegt. Ein Schema des formalen Progressionsablaufs der Erkrankung (Nekrose – Fibrose – Sequenz) wurde vorgeschlagen: Ähnlich wie bei der akuten Pankreatitis steht initial eine lokale Entzündung im Vordergrund, die zu einer Defektheilung (Narbe) führt. Treten weitere Schübe auf, führt dies zur Bindegewebevermehrung, zu Gangveränderungen und schließlich zur Konkrementbildung. Die Reversibilität des Prozesses besteht wahrscheinlich nur bei Frühformen, später verselbständigt sich die Erkrankung, die dann auch ohne auslösende Noxe weiter fortschreitet.

Da die Therapie der akuten Pankreatitis der des akuten Schubs der chronischen Pankreatitis sehr ähnlich ist, sollen sie in einem gemeinsamen Kapitel besprochen werden.

### 10.12.3

#### Akute Pankreatitis und akuter Schub einer chronischen Pankreatitis

##### Klinik und Primärdiagnostik

Die akute Entzündung des Pankreas ist eine Erkrankung, die mit ausgeprägten, zumeist in den Rücken ausstrahlenden Abdominalbeschwerden, Übelkeit und Erbrechen einhergeht. Der Nachweis der Pankreatitis erfolgt durch die Messung von Serumamylase und/oder -lipase. Bei mehr als dreifach erhöhter Lipase ist eine Pankreatitis sehr wahrscheinlich. Liegt der Beschwerdebeginn jedoch bereits einige Tage zurück, ist die Sensitivität der Lipase deutlich geringer. Da differentialdiagnostisch zahlreiche Erkrankungen abgegrenzt werden müssen, sollte die Pankreatitis durch ein bildgebendes Verfahren bestätigt werden. Hierfür kommt in aller Regel die Sonographie in Betracht. Typische Kriterien sind ein druckschmerzhaftes, vergrößertes und echoarmes Organ. Gleichzeitig können am Organrand reflexarme Formationen zu sehen sein, die auf Fettgewebnekrosen hinweisen. Ist das Pankreas nicht ausreichend darstellbar (z. B. wegen Luftüberlagerung), sollte zur Diagnosesicherung ein Kontrast-CT durchgeführt werden.

Im nächsten Schritt müssen zwei Probleme parallel gelöst werden:

- Abschätzung des Schweregrades der Pankreatitis und
- Ätiologie der Erkrankung

Die Beurteilung des Schweregrads ist wichtig, da die milden, ödematösen Formen der Pankreatitis (ca. 80–85% der Patienten) in der Regel problemlos ausheilen, wohingegen die schweren, nekrotisierenden Formen mit einer beträchtlichen Mortalität assoziiert sind. Beim Nachweis von Gallengangsteinen ist von einer biliären Pankreatitis auszugehen, folglich ist die Sanierung des Gallengangs erforderlich.

##### Schweregrad der Pankreatitis

Zur Differenzierung zwischen milder und schwerer Verlaufsform der Erkrankung wird die Messung des C-reaktiven Proteins mit einem Grenzwert von 120 mg/dl vorgeschlagen. Gerade in den ersten Tagen der Erkrankung kann hiermit jedoch nicht zuverlässig zwischen beiden Formen unterschieden werden. Die Höhe der Lipase oder anderer Pankreasenzyme korreliert nicht mit dem Schweregrad der Pankreatitis. Andere Verfahren sind nicht ausreichend validiert (TAP: „trypsinogen activation peptide“; PMN-Elastase: polymorphkernige Elastase; Hämatokrit), nicht routinemäßig verfügbar (Interleukin-6) oder zu aufwendig (APACHE II: „acute physiology and chronic health evaluation“). Mit Hilfe eines Kontrast-CT



kann recht sicher eine Pankreasnekrose nachgewiesen werden, dies ist jedoch nicht immer mit einem schweren Verlauf assoziiert. Es hat sich gezeigt, dass ein einfacher klinischer Score, bestehend aus der Beurteilung von Ikterus, Temperatur, Abdominalbeschwerden, Darmgeräuschen und Bauchdehnspannung, eine ähnliche Aussagekraft besitzt wie eine umfangreiche Labordiagnostik bzw. die bildgebenden Verfahren.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass sich aus einer initial milden Form eine schwere, tödlich verlaufende Erkrankung entwickeln kann. Somit ist die Abschätzung des Schweregrades nach wie vor ein erhebliches Problem, das große Erfahrung und Detailkenntnisse erfordert. In Zweifelsfällen muss zur Beurteilung des Patienten eine regelmäßige klinische Untersuchung, u. U. auch mehrfach täglich, erfolgen.

Besteht der Verdacht auf eine schwere Pankreatitis, sollte, falls nicht ohnehin zur Primärdiagnostik geschehen, innerhalb von 48 Stunden nach Klinikaufnahme ein kontrastmittelverstärktes CT durchgeführt werden. Patienten mit schwerer Pankreatitis sollten auf eine Intensivstation gebracht werden. Die übrigen Patienten können bei Vorhandensein adäquater Überwachungsbedingungen auf einer Allgemeinstation geführt werden. Interventionelle Maßnahmen sind erst nach ausreichender Stabilisierung des Patienten sinnvoll.

### Ätiologie der Pankreatitis

Parallel zur Bestimmung des Schweregrades der Erkrankung ist es wichtig, nach der Ursache der akuten Pankreatitis zu suchen. Bei etwa 40–50% der Patienten finden sich Gallengangsteine und nur in diesem Fall ist eine endoskopische Intervention erforderlich. Diese sollte bei Cholestase und/oder Fieber umgehend erfolgen, d. h. Therapie der Cholangitis und Sepsis. Bei Vorliegen einer Hyperlipidämie bzw. Hyperkalzämie bei Hyperparathyreoidismus erfolgt die Therapie der Grundkrankheit.

Die wichtige Differenzierung zwischen einer biliären Pankreatitis und dem akuten Schub einer chronischen Pankreatitis gelingt in der Regel mittels Sonographie. Die biliäre Pankreatitis ist gesichert, falls ein Gallengangkonkrement und erweiterte Gallenwege nachzuweisen sind. Bei grenzwertig weitem Ductus hepatocholedochus ohne gleichzeitige Cholezystolithiasis ist die Entscheidung schwierig. Ein recht zuverlässiges Verfahren zum Nachweis kleiner Konkreme ist die Endosonographie, die jedoch nicht in allen Kliniken etabliert ist. Finden sich nur die typischen Zeichen der mechanischen Cholestase (Erweiterung des Gallenganges und/oder erhöhte Werte für  $\gamma$ GT, AP, Bilirubin), kann ausnahmsweise auch ein entzündlicher Kopftumor bei chronischer Pankreatitis vorliegen. Hilfreich

**Tabelle 10.12-1.** Klinische Kriterien zur Unterscheidung zwischen einer akuten biliären und einer chronisch-alkoholischen Pankreatitis

Eher biliäre Pankreatitis	Eher akuter Schub einer chronisch-alkoholischen Pankreatitis
Ältere Frauen	Jüngere Männer
Gallengangsteine	Pankreasverkalkungen
Erweiterte Gallenwege	Pankreasgangerverweiterung
AP, $\gamma$ -GT erhöht	Pseudozysten
Ikterus	Alkoholanamnese
Gallenblasensteine	

für die Indikationsstellung zur ERC können hier die in Tabelle 10.12-1 genannten weiteren klinischen Kriterien sein.

Besteht der dringende Verdacht einer biliären Pankreatitis, so muss sich die ERC mit Papillotomie und Steinextraktion anschließen. Es ist zu entscheiden, ob die Maßnahme sofort (notfallmäßig) durchgeführt wird oder ob ein Eingriff unter günstigeren logistischen Bedingungen ausreichend ist. Bei Vorliegen einer ausgeprägten Cholestase, möglicherweise mit biliärer Sepsis und bei einem schweren Verlauf ist die umgehende ERC erforderlich. In allen anderen Fällen genügt wahrscheinlich ein Elektiveingriff im Verlauf der nächsten 12–24 Stunden. Bei fehlender Cholestase verbessert die sofortige endoskopische retrograde Cholangiographie mit Papillotomie nicht eindeutig den Verlauf der Erkrankung.

### Therapie der akuten Pankreatitis

**Therapie der milden (ödematösen) akuten Pankreatitis.** Die Therapie der milden Pankreatitis besteht im Wesentlichen in der Nahrungskarenz, der parenteralen Volumen-, Glukose- und Elektrolytzufuhr und einer adäquaten Schmerzbehandlung (s. unten).

Die weiteren Maßnahmen sind eine Kreislaufüberwachung, die Bilanzierung, die Kontrolle des Blutzuckers und der Nieren- und Lungenfunktion. Bei blandem Verlauf fallen die Lipasewerte recht rasch in den Normbereich ab (nach ca. 3–5 Tagen). Das CRP steigt jedoch zumeist bis zum 3.–4. Krankheitstag an, Normwerte werden erst nach 2–3 Wochen erreicht.

Eine kurzfristige Kontrolle des Lokalbefundes mittels bildgebender Verfahren (z. B. Kontroll-CT) ist nicht erforderlich. Ergeben sich jedoch neue Probleme (erneut auftretende Schmerzen, Verschlechterung der Allgemeinsituation bzw. der Laborwerte), sollte eine Ursachenforschung erfolgen. Initial ist eine abdominelle Sonographie ausreichend, mit deren Hilfe sich bereits Hinweise z. B. auf einen erneuten Schub der Erkrankung bzw. eine Pseudozystenbildung ergeben. Bei nicht ausreichend einsehbarem Pankreas oder bei einer unklaren Situation ist ein Kontrast-CT notwendig.

Wurde eine biliäre Pankreatitis nachgewiesen und/oder finden sich Gallenblasensteine bzw. Gallenblasen-Sludge, ist eine elektive Cholezystektomie indiziert. Bei sehr alten bzw. fraglich operablen Patienten reicht zur Verhinderung des Rezidivs wahrscheinlich eine weite Papillotomie aus, da Restkonkremente über die große Öffnung abgehen können. Besteht der Verdacht auf eine chronische Pankreatitis, sollte nach Abklingen des akuten Schubes die weitere Diagnostik angeschlossen werden (s. später).

**Therapie der schweren (nekrotisierenden) akuten Pankreatitis.** Die Behandlung der schweren Pankreatitis ist ein interdisziplinäres Problem, das in Zusammenarbeit mit Chirurgen und Intensivmedizinern gelöst werden sollte. In der Regel wird der Patient auf einer Intensivstation behandelt werden müssen.

**Volumenmangel.** Die Initialtherapie besteht in einer Substitution des teilweise sehr ausgeprägten Volumenmangels. Dieser ist sowohl durch verminderte Zufuhr seitens des Patienten als auch durch die Sequestration von Flüssigkeit in die Bauchhöhle und insbesondere das Retroperitoneum bedingt. Die erforderliche Menge kann hierbei sehr hoch sein (>10 l/Tag). Die Substitution führt zu einer besseren Gefäßfüllung und damit auch zu einer erhöhten Organperfusion, die möglicherweise das Ausmaß der Nekrosen reduziert und über diesen Mechanismus einen Einfluss auf die Prognose der Erkrankung haben könnte. Ob die Gabe von Plasmaexpandern oder gar eine therapeutische Hämodilution erforderlich ist, gilt als umstritten.

**Spezifische medikamentöse Therapie.** Seit mehr als 30 Jahren wird nach Medikamenten gesucht, die eine kausale und prognoseverbessernde Wirkung bei der Pankreatitis besitzen. Alle sorgfältigen randomisierten Studien haben jedoch keinen Effekt nachweisen können. Auch die kürzlich diskutierten Pharmaka Somatostatatin und PAF („platelet activation factor“-Antagonisten haben in sehr großen therapeutischen Studien mit teilweise über 1500 Patienten enttäuscht – wie bereits in früheren Studien Proteaseninhibitoren wie Aprotinin, Gabexat-Mesilat oder Nafamostat. Somit existiert keine spezifische Pharmakotherapie der Pankreatitis.

**Antibiotische Therapie bei Pankreasnekrose.** Der Nachweis einer Organnekrose im Kontrast-CT ist zu meist mit einem schweren Verlauf assoziiert. Dies ist u. a. Folge der Stimulation der systemischen Entzündungsreaktion. Wird jedoch die Nekrose bakteriell besiedelt, verschlechtert sich die Prognose weiter. Diese Besiedelung erfolgt nicht sofort, sondern im Verlauf von 1–3 Wochen. Auf Grund des nachgewiesenen Erregerspektrums scheinen die Bakterien aus dem Kolon

zu stammen, wobei sie entweder direkt aus dem Quercolon in das darüber liegende Pankreas einwandern oder aber über den Lymphweg ins Pankreas gelangen. In einer Metaanalyse konnte gezeigt, dass die prophylaktische Antibiotikagabe bei nekrotisierender Pankreatitis wahrscheinlich einen günstigen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankung hat. Hierbei sollten vor allem Imipenem 3-mal 500 mg/Tag oder eine Kombination von Ofloxacin (3-mal 200 mg) + Metronidazol (3-mal 500 mg) über 14 Tage gegeben werden. Bei klinischer Verschlechterung und/oder Fieber trotz antibiotischer Therapie erfolgt die CT-gesteuerte Punktion der Nekrosen zum gezielten Keimnachweis.

Bei einem Lungenversagen muss eine mechanische Ventilation erfolgen. Tritt ein Nierenversagen ein, ist eine Nierenersatztherapie indiziert.

**Schmerztherapie.** Generell wird eine individuell angepasste Monotherapie angestrebt (z. B. mit Metamizol, Tramadol oder Buprenorphin). Häufig wird derzeit noch zur Primärbehandlung die Dauerinfusion von Procain empfohlen, jedoch war die intravenöse Applikation von Buprenorphin der Procaintherapie hinsichtlich Schmerzlinderung überlegen. Bei nicht ausreichender Wirkung ist eine Kombinationstherapie notwendig. Es können kombiniert werden: peripher wirksame mit zentral wirksamen Schmerzmitteln (z. B. Metamizol + Tramadol). Die perkutane Applikation des Opioids Fentanyl hat den potentiellen Vorteil, gleich bleibende Wirkspiegel zu erreichen. Die Gabe von Bupivacain über einen Periduralkatheter bietet sich als Alternative bei Therapieversagern an. Pankreasenzympräparate eignen sich im akuten Schub nicht zur Schmerztherapie. Die Empfehlungen zur Schmerztherapie beruhen ausschließlich auf Expertenmeinungen. Keines der Schemata ist in einer kontrollierten Studie geprüft.

**Ernährung.** Hinsichtlich der Ernährung bei Pankreatitis hat in den letzten Jahren ein Paradigmenwechsel stattgefunden. Während in den meisten Lehrbüchern noch die parenterale Ernährung als unverzichtbar angesehen wird, setzt sich mittlerweile die Ansicht durch, dass eine frühe enterale Ernährung über eine Jejunalsonde bei dieser Erkrankung möglicherweise sinnvoll ist. Die hier gegebenen Empfehlungen basieren allerdings nur auf wenigen Untersuchungen.

Es wird ein Stufenkonzept vorgeschlagen (s. Übersicht), das vor allem vom Schweregrad der Erkrankung abhängig ist. Bei allen Patienten sollte initial eine enterale Nahrungskarenz für 2–4 Tage erfolgen. In dieser Zeit erfolgt eine reine parenterale Gabe von Volumen, Elektrolyten und Glukose. Liegt eine milde Verlaufsform vor, kann bereits nach 3–5 Tagen mit einem enteralen Kostaufbau begonnen werden. Als Entschei-

dungsparameter können klinische Kriterien wie z. B. die Schmerzfreiheit des Patienten verwandt werden. Die Bewertung des CRP ist schwierig, da dessen Maximum erst nach 3–4 Tagen erreicht wird. Beim oralen Kostaufbau sollten kohlenhydratreiche Nahrungsmittel bevorzugt und Fett möglichst vermieden werden.

#### Ernährungstherapie bei akuter Pankreatitis

Milde und mäßig schwere Form:

- 2–5 Tage: Keine orale Ernährung, intravenöse Gabe von Flüssigkeit und Elektrolyten
- 3–7 Tage: Kostaufbau, kohlenhydratreich, fett- und proteinarm

Schwere Form

- 1–2 Tage: keine orale Ernährung
- 2 Tage: Platzierung einer enteralen Ernährungssonde
- Ab 3. Tag: kontinuierliche enterale Ernährung mit einer Elementardiät. Ziele:
  - 25–35 kcal/kg KG/Tag
  - 1,2–1,5 g/kg KG/Tag Protein
  - 4,0–6,0 g/kg KG/Tag Kohlenhydrate
  - Bis zu 2 g/kg KG/Tag Fett

Falls dieses Ziel enteral nicht erreicht werden kann oder ein paralytischer Ileus vorliegt, sollte mit einer parenteralen Ernährung kombiniert werden oder eine alleinige parenterale Ernährung erfolgen.

Bei einer schweren Verlaufsform bzw. einer längeren Krankheitsdauer wird empfohlen, ab dem 3. Krankheitstag mit einer enteralen Ernährungstherapie zu beginnen. Hierzu sollte eine Ernährungssonde distal des Treitz-Bandes im Jejunum platziert und nach Lagekontrolle mit der Gabe einer Elementardiät begonnen werden. Derzeit existieren keine allgemein akzeptierten Empfehlungen zur Zusammensetzung der Diät, aber auch hier ist eine kohlenhydratreiche Kost sinnvoll. Nur wenn die enterale Ernährung nicht (z. B. Ileus, Magenausgangsstenose) oder nur teilweise möglich ist, erscheint eine zusätzliche oder vollständige parenterale Ernährung indiziert.

**Chirurgische Therapie.** In den letzten Jahren entwickelt sich die Tendenz, eine chirurgische Therapie der akuten Pankreatitis deutlich seltener bzw. erheblich später durchzuführen. Eine Intervention bei ödematöser Pankreatitis wird nur noch in Ausnahmefällen als notwendig angesehen. Eine Operation bei nekrotisierender Pankreatitis sollte dann erfolgen, wenn eine klinische Stabilisierung des Patienten mit intensivmedizinischen Maßnahmen nicht möglich ist. Zunehmend kann gezeigt werden, dass es bei fast allen Patienten mit steriler Nekrose und bei vielen mit infizierter Nekrose gelingt, eine Operation in der ungünstigen Frühphase der Erkrankung zu vermeiden. Ist die Nekrose demarkiert bzw. bildet sich ein Spätabszess, kann eine Operation unter günstigeren Bedingungen und nach Stabilisierung des Patienten erfolgen.

## 10.12.4

### Chronische Pankreatitis

#### Klinik

Die chronische Pankreatitis ist durch rezidivierende Schmerzen im mittleren Abdomen, die in den Rücken ausstrahlen können, charakterisiert. Die ersten Schübe der Erkrankung können wie eine akute Pankreatitis verlaufen. Durch die chronische Entzündung kommt es zu einem progredienten Untergang des Organs und zum Ersatz durch Bindegewebe. Hieraus leiten sich die exokrine Insuffizienz und ein pankreopriver Diabetes mellitus ab. Schmerzen, Gangerweiterungen, Verkalkungen und Pseudozysten sowie bei manchen Patienten das Auftreten eines Pankreaskarzinoms sind charakteristisch für den Verlauf der Erkrankung.

Da dem Organuntergang in der Regel zahlreiche Schübe vorangehen, wird die Diagnose in der Regel anlässlich eines dieser Schübe gestellt. Der Verlauf ist bei manchen Patienten jedoch oligosymptomatisch, sodass die Erkrankung erst bei Vorliegen einer Organinsuffizienz diagnostiziert wird. In dieser Situation kann die Primärdiagnostik mit verschiedenen apparativen Techniken (Abdomenröntgen, Sonographie, CT) und Funktionsuntersuchungen (Pankreolauryltest, Stuhlelastase, Stuhlfettausscheidung, Sekretin-Cerulein-Test) erfolgen, die in Abhängigkeit vom Stadium der Erkrankung eine unterschiedliche Aussagekraft besitzen. In der Regel lässt sich das fortgeschrittene Stadium der chronischen Pankreatitis durch alle Verfahren zuverlässig nachweisen. Erhebliche Probleme bestehen jedoch im Initialstadium, da sich in der zu diagnostizierenden Gruppe weitaus mehr Patienten mit funktionellen Abdominalbeschwerden befinden.

#### Stadieneinteilung

Die symptomatische Therapie ist stadiengerecht und setzt daher eine Kenntnis des klinischen Bildes und der Komplikationsmöglichkeiten voraus. Die chronische Pankreatitis kann in Stadien eingeteilt werden:

- **Stadium I:** Präklinisches Stadium ohne manifeste Symptomatik mit bereits chronisch-entzündlichen Veränderungen des Organs.
- **Stadium II:** Klinische Symptome in Form von rezidivierenden akuten Schüben und sekundären Komplikationen. Mit zunehmendem Untergang von Pankreasgewebe Nachlassen der Intensität der klinischen Symptome. Einige Patienten zeigen auch ein chronisches Schmerzsyndrom und einen Krankheitsverlauf ohne typische Schübe. Die häufigste Komplikation ist die Entstehung von Pankreaspseudozysten mit unterschiedlichster Symptomatik.
- **Stadium III:** Progrediente exokrine und endokrine Insuffizienz mit zunehmender Diarrhö und Steator-

rhö, weiterem Gewichtsverlust sowie Symptomen des Diabetes mellitus. Ca. 10% aller Patienten werden auf Grund eines primär schmerzlosen Verlaufs erst im Stadium III mit progredientem Gewichtsverlust wegen ausgeprägter Maldigestion klinisch auffällig.

**Leitsymptom.** Das Leitsymptom ist der rezidivierende, oft gürtelförmige Schmerz im Oberbauch sowie Gewichtsverlust. Die Pathogenese der Schmerzen ist vielschichtig. Im Stadium II ist der Gewichtsverlust durch unzureichende Kalorienzufuhr auf Grund nahrungsabhängiger Schmerzen erklärt, im Stadium III durch zunehmende Maldigestion. Bei eingeschränkter exokriner Pankreasfunktion kommen Fettstuhl und andere Merkmale der schweren Maldigestion, wie Folgeerkrankungen des Mangels an fettlöslichen Vitaminen, hinzu: Mangel an Vitamin E (Hautveränderungen), Vitamin A (Nachtblindheit), Vitamin K (Gerinnungsstörungen) oder Vitamin D (Osteomalazie). Das Spätstadium ist charakterisiert durch eine zunehmende endokrine Insuffizienz mit pankreoprivem Diabetes mellitus.

Die Symptomatik kann erweitert werden durch Folgeerkrankungen bei Alkohol- und Nikotinabusus, wie arterielle Verschlusskrankheit, chronische Bronchitis, Lungenkarzinom, Fettleber und Leberzirrhose mit oder ohne portale Hypertension.

Die typische Trias von Gewichtsverlust mit oder ohne Steatorrhö, Diabetes mellitus und Pankreaskalzifikationen findet sich bei einem Drittel der Patienten, meist erst im Stadium III.

**Komplikationen.** Häufigste Komplikation ist die Entstehung von Pseudozysten, die je nach Größe, Lokalisation und Verlauf ein unterschiedliches Bild bieten können.

**Pankreaskarzinom:** In bis zu 5% der Fälle ist mit der Entstehung eines Pankreaskarzinoms auf dem Boden der chronischen Pankreatitis zu rechnen. Insbesondere bei der hereditären chronischen Pankreatitis ist auf Grund der jahrzehntelangen chronischen Pankreasentzündung das Karzinomrisiko erhöht.

**Exokrine Insuffizienz.** Der Zeitpunkt des Auftretens einer klinisch manifesten Maldigestion ist nicht vorhersehbar. Die Lipasesekretion muss wenigstens zu 90% erniedrigt sein, bevor es zu einer manifesten Steatorrhö kommt, die durch voluminöse, gelbliche, übel riechende Stühle mit einem täglichem Gesamtstuhlgewicht von deutlich über 200 g und einer Stuhlfettausscheidung von mehr als 7 g/Tag gekennzeichnet ist.

**Endokrine Insuffizienz.** Die endokrine Insuffizienz geht oft nicht mit der exokrinen Insuffizienz einher.

20% der Patienten haben auch nach 10-jähriger Krankheitsdauer noch keinen Diabetes.

### Therapie

Eine Heilung der Erkrankung ist nicht möglich. 10 Jahre nach Diagnosestellung leben nur noch 50% der Patienten. Todesursachen sind aber weniger Multiorganversagen oder Sepsis bei akuten Schüben mit nekrotisierender Pankreatitis, operationsbedingte Letalität oder Spätkomplikationen eines Diabetes mellitus, sondern Erkrankungen infolge der „Lebensgewohnheiten“: Auf Grund von Nikotinabusus und wahrscheinlich auch wegen der gestörten Immunabwehr bei Alkoholabusus besteht ein erhöhtes Risiko, ein Malignom, u. a. Lungenkarzinom, zu entwickeln. Weitere Todesursachen: Folgekomplikationen der nikotinbedingten Arteriosklerose; alkoholbedingte Unfälle; inadäquate Insulintherapie bei mangelnder Compliance; Pankreaskarzinom auf dem Boden der jahrzehntelangen Entzündung des Pankreas.

Anamnese, Klinik, Laborparameter, Pankreasfunktionsanalysen und unterschiedliche bildgebende Verfahren ermöglichen eine Charakterisierung des jeweiligen Krankheitszustandes. Die Diagnosestellung per se führt nicht zwangsläufig zu einer medikamentösen Therapie, da es keine kausale Therapie gibt. Voraussetzung zur differenzierten Einleitung einer medikamentösen und/oder interventionell endoskopischen und/oder chirurgischen Therapie ist die exakte Erfassung des Krankheitszustandes. Dies beinhaltet u. a. die Erfassung des Schweregrades der exokrinen und endokrinen Insuffizienz, der Komplikationen wie Pseudozystenbildung und die Kenntnis der Gangmorphologie. Bei einem nicht heilbaren chronischen Krankheitsbild ist eine stadiengerechte Therapie erforderlich. Die therapeutischen Empfehlungen beruhen weitgehend auf Expertenmeinungen.

Die symptomatische Therapie gliedert sich in mehrere Arme:

- Behandlung der Alkoholkrankheit zur Vermeidung der Folgeprobleme, Verbesserung der Compliance und der, allerdings fraglichen, Besserung der Entzündungsaktivität und Verzögerung der Progression; soziale Reintegration;
- Schmerztherapie, basierend auf dem jeweiligen Pathomechanismus der Schmerzen;
- Therapie der exokrinen Insuffizienz mit Schweinepankreasextrakten;
- Therapie der endokrinen Insuffizienz mit Insulin;
- Anpassung der Ernährung an die exokrine- und endokrine Restfunktion;
- Therapie der Komplikationen, sei es interventionell endoskopisch oder chirurgisch.

**Schmerzbehandlung.** Schmerzen treten bei fast allen Patienten mit chronischer Pankreatitis auf. Zunächst

ist die Ursache der Schmerzen zu eruieren (z. B. neu gebildete Pseudozyste, mechanische Cholestase oder akuter Schub der Erkrankung) und, falls möglich, zu beseitigen. Die symptomatische Schmerztherapie geht auf eine Empfehlung der Deutschen Schmerzliga zurück, ihre besondere Wirksamkeit bei chronischer Pankreatitis ist bisher nicht validiert.

- Stufe 1: Allgemeinmaßnahmen wie Ausschaltung der Noxe, spezielle Therapie bei Alkoholkranken, Diätempfehlungen (kleine Mahlzeiten);
- Stufe 2a: peripher wirkendes Analgetikum, z. B. Paracetamol bzw. Metamizol;
- Stufe 2b: peripher und schwach zentral wirkendes Analgetikum, z. B. Paracetamol + Codeinphosphat oder Metamizol + Tramadol;
- Stufe 2c: peripher wirkendes Analgetikum + Psychopharmakon, z. B. Metamizol. Zusätzlich Levopromazin oder Clomipramin;
- Stufe 3: stark wirksame Opioide, fakultativ ergänzt durch Stufe 2a, z. B. Buprenorphin oder Pentazocin.

Die regelmäßige Medikamentenapplikation sollte der Einnahme bei Bedarf vorgezogen werden. Bei der Wahl des Schmerzmittels bzw. der Kombination mehrerer Präparate sollte berücksichtigt werden, dass die Therapie aller Voraussicht über mehrere Wochen durchgeführt werden muss.

Cave: Medikamentenabhängigkeit! Potenzierung von Nebenwirkungen der Medikamente bei Alkoholabusus!

Als Ultima Ratio ist eine Zöliakusblockade mit Ethanol, Lokalanästhetika oder Steroiden möglich. Bei fehlendem Erfolg ist u. a. auch wegen der Gefahr einer Opiatabhängigkeit die Operation indiziert.

**Stenting von Pankreasgangstenosen.** Indikation für vorübergehendes Pankreasgangstenting und/oder -dilatation kann eine symptomatische Obstruktion (Schmerz, Gangerweiterung proximal der Stenose Aszites bzw. Pleuraerguss) sein. Pankreasstents sollten bevorzugt bei isolierten, papillennahen Stenosen eingesetzt werden. Es fehlen kontrollierte Daten zur Beurteilung der Indikation der Stentplatzierung und des Einflusses auf den Verlauf der chronischen Pankreatitis. Zu Indikation und Häufigkeit des Pankreasgangprothesenwechsels liegen ebenfalls keine Daten vor. Ein Wechsel nach bestimmten Intervallen ist empfehlenswert (z. B. 3 Monate). Patienten mit lang dauerndem, chronischem Schmerzverlauf sind eher Kandidaten für chirurgische Maßnahmen (laterale Gangdrainage, Resektion). Ein Therapiewechsel mit chirurgischer Option sollte spätestens nach einem Jahr erfolgloser konservativer/interventioneller Therapie erwogen werden.

**Pankreasgangsteine.** Eine Indikation zur interventionellen Endoskopie bei Pankreasgangsteinen wird gese-

hen, wenn Pankreassteine für eine Obstruktion verantwortlich scheinen. Die Therapie besteht in einer Steinextraktion, die in der Regel mit einer ESWL (extrakorporale Stoßwellenlithotripsie) kombiniert werden muss. Die ESWL, zusammen mit endoskopischer Drainage, ist eine sichere Technik und insbesondere erfolgreich bei Patienten mit nur einem präpapillären Konkrement. Der langfristige Einfluss auf Schmerzbesse- rung ist aber eher bescheiden. Zudem verhindert die Maßnahme nicht das Fortschreiten der exokrinen Insuffizienz. Beim schmerzfreien Patienten sollte keine interventionelle Therapie erfolgen. Technische Therapieversager der Endoskopie sind Kandidaten für chirurgische Maßnahmen.

**Pankreaspseudozysten.** Die Symptomatik (z. B. Schmerzen, Kompression, Blutung, Infektion) unterscheidet über die Indikation zur Intervention (interventionelle endoskopische Therapie, chirurgische Therapie). Die Zystengröße allein ist nicht ausschlaggebend. Symptomatische Pankreaspseudozysten können perkutan drainiert werden. In der Regel ist eine innere Drainage (operative oder endoskopische Therapie) der perkutanen vorzuziehen. Vor einer endoskopischen Zystendrainage muss ein bildgebendes Verfahren (CT, Endosonographie) zur Klärung der Fragen nach Zystenabstand zum Hohlorgan und Gefäße in der Zystenwand erfolgen.

**Diagnostik und Therapie der Pankreasinsuffizienz.** Die Pankreasinsuffizienz lässt sich am sichersten durch die Bestimmung der Fettsäureausscheidung oder durch einen Sondentest (Sekretin-Cerulein-Test) nachweisen. Die Stuhlfettbestimmung ist jedoch ein sehr unbeliebtes Verfahren für Patient und Laborkraft, da u. a. auch eine bilanzierte Fettzufuhr erforderlich ist. Der Sondentest wird von den Patienten als sehr unangenehm empfunden und ist zudem nur in sehr wenigen Zentren verfügbar. Darüber hinaus ist er nicht standardisiert, somit können die Befunde der unterschiedlichen Untersucher nicht verglichen werden.

Wegen dieser Probleme werden fast ausschließlich Screening-Tests eingesetzt. Hierbei handelt es sich um die Bestimmung der Elastase und des Chymotrypsins in einer Stuhlprobe und um den Pankreolauryltest. Alle Verfahren sind bei fortgeschrittener Erkrankung pathologisch, bei diesen Patienten ist jedoch die Erkrankung ohnehin auf Grund der weiteren klinischen Befunde offensichtlich. Bei mäßiger und milder Pankreasinsuffizienz ist der Vorhersagewert aller Methoden schlecht (Sensitivität/Spezifität <60-70%).

Das exokrine Pankreas hat eine sehr hohe „Reservekapazität“. Zu einer Steatorrhö kommt es erst bei einem Funktionsverlust von über 90%. Die Kohlenhydrat- und Proteinverdauung kann zum Teil von Enzy-

men des Speichels (Amylase), des Magens (Pepsin) und der Dünndarmmukosa (Peptidasen, Saccharidasen) übernommen werden. Die Fettverdauung ist jedoch weitgehend abhängig von der Lipase des Pankreas.

Pankreasenzyme werden bei pankreatogener Steatorrhö (in der Regel  $>7$  g pro Tag) und Gewichtsverlust eingesetzt. Ein Gewichtsverlust ohne den Nachweis einer Steatorrhö stellt keine Indikation zur Enzymtherapie dar. Zum exakten Nachweis einer pankreatogenen Steatorrhö ist die Stuhlfettbestimmung erforderlich. Bei nachgewiesener chronischer Pankreatitis mit anhaltenden abdominellen Schmerzen/Beschwerden kann probatorisch über einen Zeitraum bis zu 8 Wochen eine Pankreasenzymsubstitution versucht werden – bei Nichterfolg sollte die Behandlung abgebrochen werden. Ein möglicher positiver Effekt könnte auf der Reduktion eines maldigestionsbedingten Meteorismus und weniger einer fraglichen Hemmung der Pankreassekretion beruhen.

Überwiegend werden Schweinepankreatinpräparate eingesetzt. Hierzu liegen die meisten Studien vor und die Dosis-Wirkungs-Beziehung ist bekannt. Die klinische Wirkung von Pilzlipasepräparaten ist belegt, weitere Studien zu ihrer Wirkung sind jedoch erwünscht. Da die Lipase des Schweinepankreatins durch Proteasen und Säure zerstört wird, ist es notwendig, bei erhaltener Magensäuresekretion das Pankreatin vor dem Einfluss der Magensäure zu schützen. Für die Wirkung eines Enzympräparates sind ferner seine Partikelgröße (ungehinderte Magenentleerung) und die Geschwindigkeit der Enzymfreisetzung im Duodenum von Bedeutung. Als günstigste Partikelgröße gilt ein Durchmesser von  $\leq 2$  mm. Die Dosierung eines Pankreasenzympräparates ist individuell. Als Anfangsdosis sind 25.000–50.000 IE Lipase/Hauptmahlzeit sinnvoll. Die Dosierung von Pankreasenzympräparaten bei Zwischenmahlzeiten richtet sich nach deren Umfang.

Nach Magen- und Pankreasresektionen kann zusätzlich zur organischen Pankreasinsuffizienz eine funktionelle hinzutreten, eine so genannte pankreatikozibale Dyssynchronie. Hierunter versteht man den zu schnellen Übertritt des Chymus in den Dünndarm mit nicht zeitgerechter Pankreassekretion. Unzureichende Durchmischung des Chymus mit dem Pankreatin und die wegen der chronischen Entzündung erniedrigte Pankreasresektion erhöhen weiter das Ausmaß der Maldigestion, sodass die Indikation zur Pankreatintherapie unter diesen Kautelen großzügig gestellt werden sollte. Hier sollte jedoch ein nicht säuregeschütztes Granulat gewählt werden.

Pankreasenzympräparate sollten keine Gallensäuren enthalten und nicht mit ihnen kombiniert werden, da Gallensäuren eine pankreatogene Diarrhö verstärken. Eine Ausnahme stellt die Behandlung einer Mukoviszidose

mit gestörter Cholerese dar. Die Kombination der Enzympräparate mit Säureblockern ist nur in therapieresistenten Fällen erforderlich, d. h. bei Patienten, bei denen eine Steigerung der Lipasedosis bis auf 100.000 IE Lipase/Hauptmahlzeit erfolglos bleibt. Berichte über das Auftreten von Kolonstenosen während einer hochdosierten Therapie mit säuregeschützten Multiunit-Präparaten betrafen nur Patienten mit zystischer Fibrose, nicht jedoch die mit chronischer Pankreatitis.

**Therapie der endokrinen Insuffizienz.** Nur bei wenigen Patienten besteht bereits bei Manifestation der chronischen Pankreatitis eine diabetische Stoffwechsellaage. Mit der Progression der Erkrankung muss im Laufe von 20–25 Jahren damit gerechnet werden, dass bei etwa 80% der Patienten ein Diabetes mellitus auftritt, der wiederum in der Mehrzahl der Fälle mit Insulin behandelt werden muss. Bei Patienten mit chronisch-alkoholischer Pankreatitis mit fortbestehendem Alkoholkonsum ist die diabetische Stoffwechsellaage ungünstiger als bei Abstinenz.

Es handelt sich um einen pankreopriven Diabetes mellitus. Das besondere Problem besteht hierbei auch in der fehlenden Gegenregulation durch Glukagon und die alkoholtoxische Neuropathie. Die Patienten sind somit stark durch Hypoglykämie gefährdet. Außerdem ist die Lebenserwartung durch das begleitende Risikoverhalten (neben Alkoholkonsum auch starker Nikotinabusus) eingeschränkt. Eine Analyse der Überlebenszeit und der Todesursachen hat gezeigt, dass die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus von diesen Patienten in der Regel nicht erlebt werden. Das Therapieziel besteht darin, Hypoglykämien zu vermeiden. Somit sollten nur solche Patienten intensiviert mit Insulin behandelt werden, bei denen eine sehr gute Compliance und eine Alkoholabstinenz bestehen.

**Zusatztherapie. Diät:** Eine Pankreasdiät gibt es nicht. Eine Fettrestriktion sollte nicht erfolgen, wenn die exokrine Pankreasinsuffizienz durch Enzymgabe weitgehend kompensiert ist. Die Wirkung einer zusätzlichen Gabe einer MCT („medium chain triglycerides“)-Kost ist nicht gesichert.

**Vitamintherapie:** Bei nachgewiesener schwerer exokriner Insuffizienz liegt nicht selten ein Mangel an fettlöslichen Vitaminen (A, D, E, K) vor. Eine parenterale Substitution erscheint initial sinnvoll.

**Alkoholkarenz:** Obwohl der Stellenwert der Alkoholkarenz bezüglich der Rezidivprophylaxe nicht belegt ist, wird die Karenz allgemein empfohlen, da sich die Prognose verbessert. Wegen seines Alkoholgehaltes bis zu 0,5% ist so genanntes „alkoholfreies“ Bier bei Alkoholkrankheit nicht erlaubt. **Antioxidative Therapie:** Freien Radikalen wird nicht nur eine Rolle in der Pa-

thogenese der Pankreatitis, sondern auch in der Schmerzentstehung zugeschrieben. Medikamentöse Maßnahmen einer Therapie mit Antioxidanzien (z. B. Selen) zur Rezidivprophylaxe beziehungsweise zur Schmerztherapie sind nach der jetzigen Datenlage nicht angezeigt.

**Chirurgische Therapie.** Komplikationen (z. B. Gallengangstenose, Duodenalstenose, Versagen endoskopischer Therapie) können eine Indikation zur Operation darstellen. Karzinomverdacht und gegebene Resektabilität indizieren eine Operation. Die Methode der Wahl ist eine duodenumerhaltende Pankreaskopfresektion. Interventionell-endoskopische und chirurgische Therapie können sowohl alternative als auch konkurrierende Therapieverfahren bei Komplikationen der chronischen Pankreatitis sein. Kontrollierte Vergleichsstudien fehlen.

#### LITERATUR

- Bhatia M, Neoptolemos JP, Slavin J (2001) Inflammatory mediators as therapeutic targets in acute pancreatitis. *Curr Opin Investig Drugs* 2: 496–501
- Dejong CH, Greve JW, Soeters PB (2001) Nutrition in patients with acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 7: 251–256
- Fölsch UR, Nitsche R, Lütke R, Hilgers RA, Creutzfeldt W (1997) Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 336: 237–242
- Gloor B, Uhl W, Müller CA, Büchler MW (2000) The role of surgery in the management of acute pancreatitis. *Can J Gastroenterol* 14(SupplD): 136D–140D
- Kiehne K, Fölsch UR, Nitsche R (2000) High complication rate of bile duct stents in patients with chronic alcoholic pancreatitis due to noncompliance. *Endoscopy* 32: 377–380
- Mössner J, Keim V, Niederau C, Büchler M, Singer MV, Lankisch P, Göke B (1998) Leitlinien zur Therapie der chronischen Pankreatitis. *Z Gastroenterol* 36: 359–367

Tumorerkrankungen und liegt bei 1–5%. Die extrem schlechte Fünfjahresüberlebensrate wird zum einen dadurch bestimmt, dass mehr als die Hälfte der Patienten bereits zum Zeitpunkt der Diagnose ein fortgeschrittenes Tumorstadium aufweist, zum anderen aber auch dadurch, dass selbst nach erfolgreicher chirurgischer Intervention das Pankreaskarzinom eine hohe Rezidiv- und Fernmetastasierungsrate aufweist. Etwa 95% der Pankreastumoren entfallen auf das duktales Adenokarzinom.

#### Pathogenese

Da lediglich in ganz frühen Krankheitsstadien die Chance auf eine kurative Resektion besteht, ist es von entscheidender Bedeutung, Risikogruppen zu identifizieren und bei Verdacht auf Vorliegen eines Pankreaskarzinoms eine konsequente Diagnostik durchzuführen. Exogene Risikofaktoren für die Entstehung eines Pankreaskarzinoms sind der Nikotinkonsum sowie eine hochkalorische, fettreiche Ernährung. Ein ebenfalls erhöhtes Risiko liegt bei Vorliegen einer chronischen Pankreatitis vor, dies gilt insbesondere für die seltene, autosomal-dominant vererbte hereditäre Pankreatitis. Der Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Pankreaskarzinom wird noch kontrovers diskutiert. Eine neu aufgetretene diabetische Stoffwechsellage kann als Warnsymptom gelten. Bei der Entschlüsselung der molekularbiologischen Schritte der Pankreaskarzinomentstehung konnten in den letzten Jahren große Fortschritte erzielt werden. Aktuelle Untersuchungen deuten auf ein Progressionsmodell mit schrittweiser Zunahme der Atypien vom normalen, duktales Epithel bis hin zum Carcinoma in situ hin. Im Rahmen dieser Progression kommt es zur Akkumulation mehrerer genetischer Veränderungen sowohl bei Onkogenen als auch bei Tumorsuppressorgenen, die wichtigsten sind das K-ras-Onkogen und die Tumorsuppressorgene p16, p53, DPC4 und BRCA2 (Abb. 10.13-1).

## 10.13

### Neoplasien des Pankreas und der Gallenwege

ULLRICH GRAEVEN UND WOLFF SCHMIEGEL

#### 10.13.1

##### Pankreaskarzinom

Das Adenokarzinom des Pankreas ist bei Männern die vierthäufigste und bei Frauen die fünfhäufigste tumorbedingte Todesursache. Die Inzidenz beträgt in den westlichen Industriestaaten ca. 10/100.000 mit ansteigender Tendenz. Während die Inzidenz bei den 40- bis 44-Jährigen noch bei 19/100.000 pro Jahr liegt, steigt sie bei den 75- bis 79-Jährigen auf 43/100.000 pro Jahr. Die Fünfjahresüberlebensrate des Adenokarzinoms des Pankreas gehört zu den schlechtesten aller

#### Klinik und Diagnostik

Bei malignen Pankreastumoren gibt es keine typischen Frühsymptome. Beschwerden treten in der Regel erst spät im Verlauf der Erkrankung auf. Hierbei stehen Schmerzen an erster Stelle, gefolgt von Gewichtsverlust und Ikterus. Karzinome im Bereich des Pankreaskopfes können frühzeitig zu einer Obstruktion der abführenden Gallengänge und damit zu einem Ikterus führen. Da auch kleine, noch kurativ resektable Tumoren bereits zu einem Ikterus führen können, ist der Ikterus kein Zeichen der Inoperabilität. Karzinome im Bereich des Pankreasschwanzes bleiben über lange Zeit asymptomatisch und machen sich bei der Mehrzahl der Patienten durch Schmerzen im Oberbauch, ausstrahlend in den Rücken bemerkbar. Weitere Symptome des Pankreaskarzinoms sind voluminöse Stühle als ein Zei-

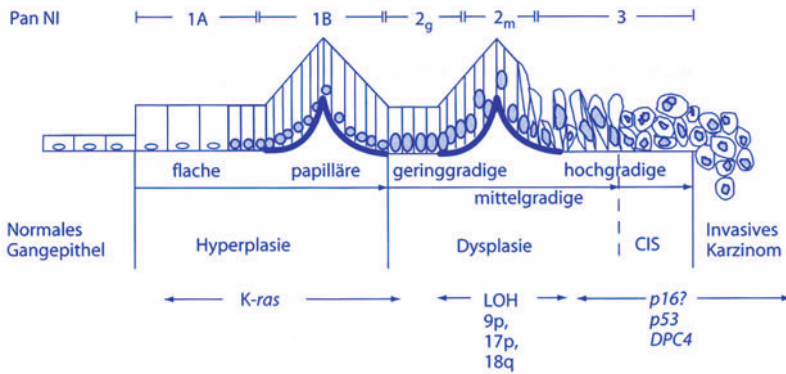


Abb. 10.13-1. Tumorphysik des Pankreasneoplasmas

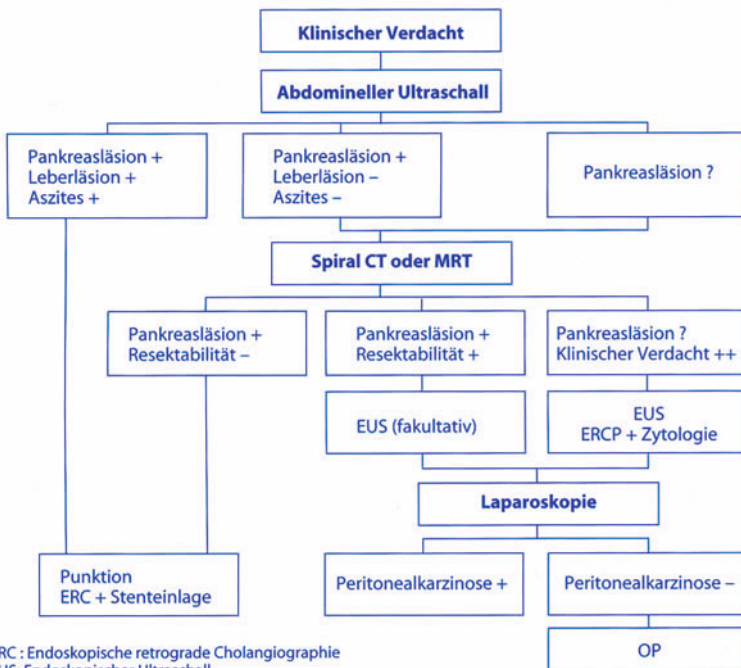


Abb. 10.13-2. Diagnostik des Pankreasneoplasmas

chen der Malignanz und Aszites bei Peritonealkarzinose bei ungefähr 20% der Patienten.

Etablierte Methoden zur Früherkennung des Pankreasneoplasmas liegen nicht vor und beim überwiegenden Anteil der Patienten findet sich bei Erstdiagnose bereits ein fortgeschrittenes Krankheitsbild. Die Stadieneinteilung des Pankreasneoplasmas erfolgt nach der TNM-Klassifikation. Lediglich 20% der Patienten befinden sich initial in einem auf das Pankreas beschränkten Stadium. Im Mittelpunkt der Diagnostik stehen bildgebende Verfahren. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Pankreasraumforderung wird am Beginn der Diagnostik in der Regel die allgemein verfügbare Sonographie stehen. Neben einer Beurteilung des Pan-

creas ergeben sich mit dieser Untersuchung auch frühzeitig Hinweise für ein fortgeschrittenes Tumorstadium (Aszites, Lebermetastasierung). Je nach Befund bei der transabdominellen Ultraschalluntersuchung ergibt sich die Stratifizierung der weiteren diagnostischen Maßnahmen, wobei insbesondere bei Vorliegen eines lokalisierten Tumors die Abklärung der Operabilität im Vordergrund steht. Aussagen zur Resektabilität bei lediglich lokalisierten Tumoren sind mit der Abdomensonographie nicht eindeutig möglich. Hierzu bieten sich insbesondere moderne CT-Techniken sowie die MRT-Technik an. Insbesondere die Kombination von MRT mit MR-Angiographie und MR-Cholangiopankreatikographie, die so genannte One-stop-shop-



Technik scheint derzeit die höchste Wertigkeit zu besitzen (Abb. 10.13-2).

**Therapie**

Die Chirurgie des resektablen Pankreaskarzinoms stellt derzeit die einzig kurative Behandlungsoption dar. Allerdings weisen nur ungefähr 20% der Patienten bei Diagnose ein in kurativer Intention resektables Krankheitsstadium auf. Auch bei diesen Patienten lässt sich selbst mit optimaler Ausnutzung der chirurgischen Möglichkeit nur ein Langzeitüberleben von <20% erzielen. Ungefähr 80% der operierten Patienten zeigen im weiteren Verlauf Zeichen des Lokalrezidivs. Auch durch eine verbesserte lokale Tumorkontrolle z. B. durch Radio-/Chemotherapie nach erfolgter Chirurgie lässt sich bislang keine wesentliche Verbesserung der Therapieergebnisse erzielen, da bei verbesserter lokaler Therapiekontrolle Fernmetastasen überwiegend in der Leber die Prognose bestimmen. Ungefähr 40% der Patienten zeigen bei Diagnosestellung ein lokal fortgeschrittenes Krankheitsstadium und weitere 40% haben schon bei Diagnosestellung ein metastasiertes Krankheitsstadium. Für diese Patienten bietet die Therapie keine kurative Option mehr. Auf Grund des Rezidivmusters nach erfolgreicher Operation ergibt sich die Notwendigkeit zur Verbesserung der lokal regionalen Tumorkontrolle sowie für eine effektive systemische Therapie, um langanhaltende Therapieerfolge zu erzielen (Abb. 10.13-3).

**Neoadjuvante Therapie.** Die neoadjuvante Therapie des Pankreaskarzinoms verfolgt wie bei anderen Tumoren zum einen das Ziel des Tumor-down-Staging und durch die Strahlentherapie, in der Regel als perkutane Bestrahlung („externe beam radiation“, EBRT), eine bessere lokale Tumorkontrolle. Die systemische Chemotherapie soll eine Reduktion der Metastasierungsrate erreichen. Als theoretische Vorteile für die präoperative Radio-/Chemotherapie werden genannt:

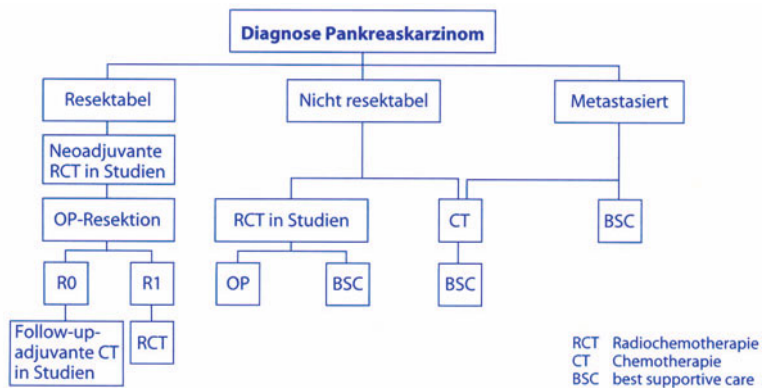
1. Die Radiotherapie sei bei guter Oxygenierung der Tumorzellen effektiver als nach chirurgischer Intervention;
2. eine Erhöhung der R0-Resektionsrate insbesondere der retroperitonealen Resektionsränder sei möglich;
3. die neoadjuvante Therapie könne, da sie vor einer Operation durchgeführt wird, in der Regel allen in Frage kommenden Patienten angeboten werden und es entfalle im Gegensatz zur adjuvanten Therapie eine Verzögerung der Behandlung durch die postoperative Erholungsphase.

Erste Befürchtungen, dass eine präoperative Chemo-/Radiotherapie das Mortalitätsrisiko der anschließenden Operation erhöhen könnte, haben sich nicht bestätigt. Es finden sich keine nennenswerten Komplikationen im Bereich der Anastomosen. Die Evaluierung der zur präoperativen Chemo-/Radiotherapie vorliegenden Studienergebnisse ist schwierig, da bislang keine vergleichenden Phase-III-Studien zur reinen Chirurgie vorliegen. Die Ergebnisse der vorliegenden Phase-II-Studien deuten darauf hin, dass die präoperative Chemo-/Radiotherapie die R0-Resektionsrate zu verbessern mag und dass die lokale und regionale Rezidivrate deutlich gesenkt wird. Allerdings ist der Gewinn bezogen auf das Gesamtüberleben bislang nur marginal, bedingt dadurch, dass bis zu 80% der Patienten im Verlauf Fernmetastasen insbesondere in der Leber entwickeln.

**Fazit:** Die neoadjuvante Radio-/Chemotherapie kann derzeit nicht als Standard angesehen werden und sollte daher nur im Rahmen kontrollierter Studien durchgeführt werden.

**Adjuvante Therapie.** Ebenso wie die neoadjuvante Therapie verfolgt die adjuvante Therapie nach erfolgter R0-Resektion des Primärtumors das Ziel der Reduktion der Lokalrezidiv- sowie der Fernmetastasierungsrate. Zur alleinigen Strahlentherapie als adjuvanter

Abb. 10.13-3. Therapie des Pankreaskarzinoms



Therapie existieren keine randomisierten Studien. Die Ergebnisse aus nichtrandomisierten Studien sowohl mit der EBRT als auch der intraoperativen Radiotherapie (IORT) berichten einheitlich über eine Reduktion der lokalen Rezidivrate. Eine signifikante Verbesserung der Langzeitprognose konnte nicht erreicht werden, da bei ungefähr 80% der Patienten im weiteren Verlauf der Erkrankung Fernmetastasen auftreten.

Zur alleinigen adjuvanten Chemotherapie liegen zwei randomisierte Studien vor. In der Arbeit von Bakkevold et al. konnte mit dem FAM-Schema (5-FU, Adriamycin, Mitomycin) eine signifikante Verlängerung des Überlebens um 11 Monate erzielt werden. Allerdings war diese Chemotherapie mit einer deutlichen Toxizität verbunden und der signifikante Unterschied im Überleben ließ sich nur während der ersten 2 Jahre nachweisen, danach ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Therapiegruppen. Eine Interimsanalyse der ESPAC-1-Studie (ESPAC: European Study Group for Pancreatic Cancer), bei der 600 Patienten nach Pankreasresektion randomisiert wurden, ergibt ebenfalls einen Trend zugunsten der Chemotherapie (Tabelle 10.13-1). Der Stellenwert von Gemcitabin in der adjuvanten Therapie ist Gegenstand aktueller Studien.

Auch zur adjuvanten Radio-/Chemotherapie liegen bislang keine einheitlichen Daten vor. Nachdem in einer Studie der Gastrointestinal Tumor Study Group (GITSG) 1985 ein Vergleich der kombinierten Radio-/Chemotherapie gegenüber der reinen Operation eine deutliche Verbesserung des Gesamtüberlebens erzielte, konnten 2 weitere große randomisierte Studien der European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) und der ESPAC diese Ergebnisse nicht bestätigen. Die EORTC-Studie erbrachte keine signifikante Überlebensverlängerung im Therapiearm und die ESPAC-1-Studie zeigte sogar ein schlechteres Abschneiden der Radio-/Chemotherapie verglichen mit der alleinigen Operation (s. Tabelle 10.13-1).

**Fazit:** Derzeit ist der Stellenwert einer adjuvanten Therapie nach erfolgter R0-Resektion nicht gesichert. Adjuvante Therapiemaßnahmen sollten daher nur in kontrollierten Studien durchgeführt werden.

**Palliative Therapie.** Für die palliative Therapie des Pankreaskarzinoms ergeben sich 2 Indikationsgrup-

pen, zum einen das lokal fortgeschrittene irresektable Pankreaskarzinom und zum anderen das bereits metastasierte Pankreaskarzinom. Für lokal fortgeschrittene Stadien liegt eine Reihe randomisierter Studien zum Einsatz der kombinierten Radio-/Chemotherapie, in der Regel verglichen gegen alleinige Radio- oder Chemotherapie, vor. Eine Studie im Vergleich zu rein supportiven Maßnahmen („best supportive care“) liegt nicht vor. Die Ergebnisse der Studien sind uneinheitlich. Es finden sich sowohl Hinweise für eine Verbesserung der Überlebenszeit durch die kombinierte Therapie als auch Studien, die keinen Vorteil zeigen. Auf Grund teilweise unterschiedlicher Bestrahlungsprotokolle ist die Vergleichbarkeit der Studien beeinträchtigt, sodass sich nach der bislang vorliegenden Studienlage bestenfalls ein Trend zu längeren Überlebenszeiten durch eine kombinierte Radio-/Chemotherapie abzeichnet. Bei medianen Überlebenszeiten, die auch mit dieser Therapie in der Regel unter 10 Monaten liegen, muss der geringe potentielle Nutzen individuell gegen die Nebenwirkungen der Therapie abgewogen werden (Tabelle 10.13-2).

Die alleinige Chemotherapie kann beim Pankreaskarzinom nur unter rein palliativen Gesichtspunkten eingesetzt werden, da für die derzeit zur Verfügung stehenden Substanzen objektive Tumorrückbildungsraten von maximal nur 15% dokumentiert sind. Vor diesem Hintergrund war 5-Fluorouracil in den letzten Jahrzehnten die Basis der systemischen Chemotherapie. Unterschiedliche Dosierungs- oder Applikationsarten (Bolus vs. kontinuierlich) oder auch die Modulation von 5-FU mit Folsäure oder  $\alpha$ -Interferon haben keine eindeutige Verbesserung der Therapieergebnisse erbracht. Zytostatika mit marginaler Wirksamkeit, aber im Vergleich zu 5-FU höherer Toxizität, sind Ifosfamid, Cisplatin, Mitomycin C, Streptozotocin und Anthrazykline. Kombinationschemotherapien haben bislang keine eindeutige Verbesserung im Vergleich zur Monotherapie erbracht, zeigen aber in der Regel eine höhere Nebenwirkungsrate. Neben den klassischen Kriterien zur Tumorthapieevaluation wie Tumorregression und Gesamtüberlebenszeit wurde gerade beim Pankreaskarzinom in den letzten Jahren zunehmend versucht, klinische Parameter, wie die Verbesserung des Allgemeinbefindens, in die Therapiebeurteilung mit einfließen zu lassen. Eine Substanz, für die erst-

Studie	Anzahl Patienten	Therapie	Medianes Überleben [Monate]	Zweijahresüberleben [%]
Bakkevold	61	FAM vs. alleinige Operation	23 vs. 11	70 vs. 35
ESPAC-1	530	5-FU/FS vs. alleinige Operation	19,5 vs. 13,5	–
GITSTG	43	40 Gy +5-FU vs. alleinige Operation	20 vs. 11	43 vs. 18
EORTC	119	40 Gy +5-FU vs. alleinige Operation	17 vs. 12,6	37 vs. 23
ESPAC-1	530	40 GY +5-FU vs. alleinige Operation	14 vs. 15,7	–

**Tabelle 10.13-1.** Randomisierte Studien zur adjuvanten Therapie des Pankreaskarzinoms

**Tabelle 10.13-2.** Randomisierte Studien zur palliativen Therapie des Pankreaskarzinoms

Studie	Anzahl Patienten	Therapie	Medianes Überleben [Monate]
GITSG	143	EBRT + 5-FU vs. EBRT+A	9,4 vs. 8,3
Moertel et al.	194	EBRT + 5-FU vs. EBRT	10,5 vs. 5,7
Klaassen et al.	91	EBRT + 5-FU vs. 5-FU	8,3 vs. 8,2
GITSG	41	EBRT + SMF vs. SMF	10,5 vs. 8,0
Palmer et al.	43	FAM vs. BSC	8,2 vs. 3,7
Glimelius et al.	53	FFs(E) vs. BSC	6,0 vs. 2,5
Burris et al.	123	Gem vs. 5-FU	5,7 vs. 4,4

EBRT „external beam radiation therapy“; 5-FU 5-Fluorouracil; A Adriamycin; SMF Streptozotocin, Mitomycin; 5-FU; FAM 5-FU, Adriamycin, Mitomycin; FFs(E) 5-FU, Folsäure ± Etoposid; BSC „best supportive care“; Gem Gemcitabine.

mals eine deutliche Verbesserung dieser klinischen Parameter auch im Vergleich zu 5-FU nachgewiesen werden konnte, ist Gemcitabin. Eine randomisierte Studie mit insgesamt 126 Patienten erbrachte für Gemcitabin im Vergleich zu 5-FU bei objektiven Ansprechraten von 5% und einer nur marginalen Verlängerung des Überlebens von 5,7 vs. 4,4 Monaten eine deutliche Verbesserung der so genannten „clinical benefit response“ (CBR) bei immerhin 24% der mit Gemcitabin behandelten Patienten gegenüber 5% der mit 5-FU behandelten Patienten (s. Tabelle 10.13-2). Kritisch anzumerken ist, dass die Verbesserung der CBR in erster Linie über eine Verbesserung des Kriteriums Schmerz erzielt wurde. Es bleibt weiteren Studien vorbehalten, zu prüfen, inwieweit durch eine konsequente Schmerztherapie ähnliche Ergebnisse erzielt werden können.

**Fazit:** Bezüglich der klassischen Kriterien Tumorsprechen und Überlebensverlängerung zeigen die zur Verfügung stehenden Zytostatika nur eine marginale Wirksamkeit, sodass Patienten mit einem fortgeschrittenen Pankreaskarzinom nach Möglichkeit im Rahmen von klinischen Studien zur Evaluation neuer Therapiekonzepte oder Substanzen behandelt werden sollten. Außerhalb von Studien erscheint eine Therapie mit 5-FU oder Gemcitabin als Monotherapie gerechtfertigt (s. Übersicht).

#### Palliative Chemotherapie außerhalb von Studien

- 5-Fluorouracilmonotherapie:
  - Dosierung: 500 mg/m<sup>2</sup> i.v. Bolus Tag 1, 2, 3, 4, 5; Wiederholung Tag 29
- Gemcitabinmonotherapie:
  - Dosierung: 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 30-min-Infusion Tag 1
  - 1. Zyklus über 7 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36, 43), dann 1 Woche Pause
  - 2. Zyklus über 3 Wochen (Tag 1, 8, 15), Wiederholung Tag 29, ggf. weitere Kurse nach dem Muster des 2. Zyklus

**Supportive Therapie. Schmerzen.** Die Basis der Behandlung fortgeschrittener Pankreaskarzinome ist die bestmögliche symptomorientierte, supportive Behandlung, hierbei steht insbesondere die Behandlung von Schmerzen auf Grund der hohen Inzidenz der

Schmerzproblematik beim Pankreaskarzinom an erster Stelle. Eine konsequente Anwendung des Stufenplans der WHO sollte bei Auftreten der ersten Schmerzsymptomatik durchgeführt werden. Darüber hinaus ergibt sich bei Infiltration des retroperitonealen Nervenplexus die Indikation zur Plexus-coeliacus-Blockade durch Alkoholinjektion. Hierzu bietet sich neben der perkutanen und CT-gesteuerten Punktion auch die endosonographisch gesteuerte Punktion an. Die Erfolgsraten der Plexusblockade liegen bei 80%.

**Verschlussikterus.** Der Verschlussikterus durch tumorbedingte Obstruktion des Ductus choledochus stellt eine häufige Komplikation des Pankreaskarzinoms dar und kann zu Juckreiz, Übelkeit, Malnutrition, Cholangitis und Leberversagen führen. Die Behandlung kann entweder durch die operative Anlage einer biliodigestiven Anastomose oder durch nichtoperative Verfahren wie die perkutane transhepatische Endoprotheseneinlage (PTD) oder im Rahmen einer endoskopischen retrograden Cholangiographie (ERC) erfolgen. Auf Grund der geringeren Komplikationsrate ist die endoskopische Stenteinlage der PTD, wenn technisch möglich, vorzuziehen. Der Vergleich der biliodigestiven Anastomose mit der Stenteinlage zeigt für beide Verfahren eine in etwa gleiche Effektivität, wobei sich die Stenteinlage durch geringere Morbidität und Mortalität sowie kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer auszeichnet. Ein Nachteil der endoskopischen Stenteinlage ist die höhere Rate der Spät komplikationen insbesondere durch Stentverschluss und Cholangitis.

**Gewichtsverlust.** Gewichtsverlust, in der Regel bedingt durch Tumorkachexie, findet sich gehäuft bei Patienten mit Pankreaskarzinom, sodass die Verbesserung des Ernährungszustandes ein wesentlicher Bestandteil der Therapie sein sollte. Medikamentöse Ansätze zur Überwindung der Tumorkachexie blieben bislang erfolglos. Demgegenüber ist die häufig bei Patienten mit Pankreaskarzinom auftretende exokrine Pankreasinsuffizienz durch entsprechende mikroverkapselte Enzympräparate gut zu behandeln. Diese sollten bei Zei-

chen der exokrinen Pankreasinsuffizienz konsequent eingesetzt werden.

### 10.13.2

#### Gallengangskarzinom

Insgesamt sind die Karzinome des Gallensystems seltene Tumoren. Sie stellen 3% der gastrointestinalen Malignome dar. Die Inzidenz beträgt 2–3/100.000, wobei Männer mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger betroffen sind als Frauen. Mehr als 90% der Gallengangskarzinome sind Adenokarzinome. Entsprechend der anatomischen Lage werden die Karzinome des Gallentraktes in intrahepatische, perihiläre und extrahepatische Gallengangskarzinome, in Karzinome der periampulären Region sowie das Gallenblasenkarzinom eingeteilt. Die perihilären Karzinome, auch Klatskin-Tumoren genannt, werden nach der Klassifikation von Bismuth eingeteilt (Tabelle 10.13-3). Darüber hinaus erfolgt die Klassifikation der Gallengangskarzinome auch nach dem TNM-System.

#### Pathogenese

Insgesamt haben diese Karzinome eine schlechte Prognose. Risikofaktoren für die Entstehung eines Karzinoms des Gallenwegesystems sind chronische Irritationen des Gallenepithels mit verstärkter Zellproliferation. So treten bei Patienten mit Gallensteinen gehäuft Gallenblasenkarzinome auf. Ebenso gehen chronisch-bakterielle Infektionen der Gallenwege mit einem erhöhten Karzinomrisiko einher und bei seltenen parasitären Erkrankungen, z. B. *Clonorchis sinensis*, treten ebenfalls vermehrt Karzinome auf. Darüber hinaus zeigen Patienten mit einer primär sklerosierenden Cholangitis oder dem Caroli-Syndrom ein deutlich erhöhtes Risiko, ein cholangiozelluläres Karzinom zu entwickeln. Auch wenn bei der Entstehung der Gallengangskarzinome eine Sequenz von Hyperplasie zu Dysplasie und Karzinom angenommen wird, sind die molekularen Mechanismen der Pathogenese bislang kaum entschlüsselt. Häufig beschriebene Alterationen

betreffen die Gene K-ras, C-myc, C-erbB2, C-met und p53.

#### Klinik und Diagnostik

Klinische Symptome treten in der Regel erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien auf. Häufig handelt es sich bei Gallenblasenkarzinomen um Zufallsbefunde im Rahmen der Cholezystektomie. Für Patienten mit Gallengangskarzinomen der ableitenden Gallenwege ist der schmerzlose Ikterus das klinische Leitsymptom. Auf Grund der fehlenden Frühsymptomatik werden nur wenige Tumoren frühzeitig diagnostiziert. Neben den Zeichen der Cholestase mit Erhöhung von  $\gamma$ -GT und AP (alkalischer Phosphatase) kann sich eine Erhöhung der Tumormarker CA 19-9 und CEA ergeben. Allerdings eignen sich diese Tumormarker nicht für ein Screening oder die Frühdiagnose. Ähnlich wie beim Pankreaskarzinom kommt der bildgebenden Diagnostik eine zentrale Rolle bei der Abklärung hinsichtlich Vorliegen eines Gallengangskarzinoms zu. Den Grundstein in der Diagnostik bildet die abdominelle Sonographie, die insbesondere bei Vorliegen eines schmerzlosen Ikterus eine zuverlässige Beurteilung der extrahepatischen Gallengänge zulässt. Sowohl die dynamische Spiral-Computertomographie als auch die kontrastmittelverstärkte Magnetresonanztomographie erlauben neben der Beurteilung der extrahepatischen Gallenwege eine zuverlässigere Beurteilung der intrahepatischen Veränderung und sind die Grundlage der Beurteilung der Resektabilität. Die MRT erlaubt zusätzlich als MR-Cholangiopankreatikographie (MRCP) eine hochsensitive Beurteilung der Gallenwegsstenose und tritt zunehmend in Konkurrenz zum bisherigen Goldstandard, der endoskopisch retrograden Cholangiographie (ERC). Die ERC bietet aber darüber hinaus die Möglichkeit der Histologie- und Zytologiegewinnung und als aktuelle Weiterentwicklung auch den Einsatz des intraduktalen Ultraschalls durch Minisonden. Der Stellenwert der Positronenemissionstomographie (PET) wird derzeit untersucht. Erste Studienergebnisse sind vielversprechend.

#### Therapie

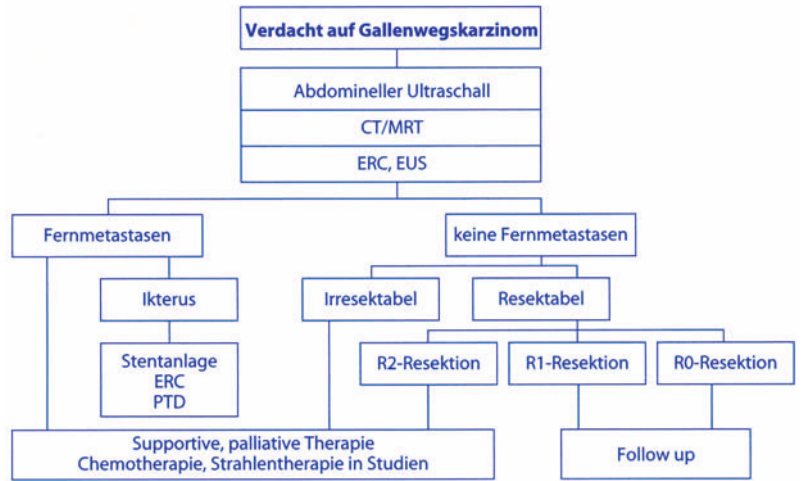
**Operation.** Die R0-Resektion potentiell resektabler Gallenwegskarzinome ist die einzige potentiell kurative Option (Abb. 10.13-4). Wegen der fehlenden Frühsymptomatik findet sich allerdings nur bei etwa 20% der Patienten bei Primärdiagnose ein potentiell kuratives Krankheitsstadium. Für diese Patienten können dann Fünfjahresüberlebensraten von bis zu 65% erzielt werden.

**Neoadjuvante und adjuvante Therapie.** Zum Einsatz einer neoadjuvanten oder auch adjuvanten Chemo- oder Strahlen- sowie Strahlen-/Chemotherapie liegen

Tabelle 10.13-3. Klassifikation von Klatskin-Tumoren nach Bismuth

Stadium	Befund
Bismuth I	Befall des Hauptgallenganges
Bismuth II	Tumor in der Hepatikusgabel ohne Beteiligung des linken oder rechten Ductus hepaticus
Bismuth IIIa	Beteiligung des rechten Ductus hepaticus
Bismuth IIIb	Beteiligung des linken Ductus hepaticus
Bismuth IV	Beteiligung des linken und rechten Ductus hepaticus

Abb. 10.13-4. Diagnostik und Therapie der Gallengangskarzinome



bislang nur Ergebnisse kleinerer, nicht randomisierter Studien vor, sodass der Stellenwert dieser Therapien derzeit nicht abschließend beurteilbar ist. Neoadjuvante und adjuvante Therapie sollten daher außerhalb kontrollierter Studien nicht durchgeführt werden.

**Palliative Therapie.** Irresektable Gallenblasen- oder Gallengangskarzinome haben eine infauste Prognose und das mediane Überleben liegt bei ungefähr 5 Monaten. Entsprechend liegt der Schwerpunkt der therapeutischen Bemühungen in einer optimalen supportiven Therapie und Palliation. Die objektivierbaren Ansprechraten der systemischen Chemotherapie liegen in der Größenordnung von 10–15%, sodass die Karzinome der Gallenblase und Gallenwege als weitgehend chemoresistent angesehen werden müssen. Dennoch weisen einzelne Studien bei allerdings geringer Fallzahl auf einen möglichen palliativen Nutzen einer systemischen Chemotherapie hin. Ein signifikanter Überlebensvorteil ließ sich bislang noch nicht nachweisen. Eine Standardempfehlung zur systemischen Chemotherapie kann derzeit nicht gegeben werden; dem entsprechend sollte eine Chemotherapie nur im Rahmen von kontrollierten Studien durchgeführt werden.

**Supportive Therapie.** Insbesondere bei obstruierenden Tumoren der ableitenden Gallenwege ist die Stentimplantation entweder durch den perkutanen Zugang (PTCD) oder im Rahmen eines endoskopischen Eingriffes (ERC) eine notwendige supportive Maßnahme, die entscheidend zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen kann. Vielversprechend scheint nach ersten, nicht randomisierten Studien die photodynamische Lasertherapie via ERC oder PTC zu sein. Hierbei wird nach vorheriger Gabe einer lichtsensibilisierenden Substanz über endoskopisch platzierte Sonden UV-

Licht appliziert, das zu einer intrakavitären Tumordestruktion führt. In einer noch nicht publizierten Vergleichsstudie Lasertherapie in Kombination mit endoskopisch und/oder perkutan transhepatisch gelegten Gallenwegsdrainagen vs. alleinige Drainagetherapie zeigte sich ein Überlebensvorteil bei zusätzlicher Lasertherapie. Es bleibt daher zu klären, ob der Vorteil der Lasertherapie allein in der Verbesserung des Gallenabflusses und somit in der Reduktion der biliären Sepsis zu sehen ist oder ob zusätzlich die Reduktion der Tumormasse eine Rolle spielt. Die Eindringtiefe des Laserstrahls liegt bei den derzeit verwendeten Photosensibilizern, wie Photofrin, bei ca. 2–3 mm.

Evidenz der Therapieempfehlungen		
	Evidenzgrad	Evidenzstärke
<b>Pankreaskarzinom</b>		
Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist zurzeit ohne gesicherten Stellenwert	I-b	A
Eine adjuvante Chemotherapie ist zurzeit ohne gesicherten Stellenwert	I-b	A
<b>Gallenwegskarzinom</b>		
Eine palliative Chemotherapie führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer marginalen Lebensverlängerung	I-b	A
Neoadjuvante oder adjuvante Therapiemaßnahmen sind zurzeit ohne gesicherten Stellenwert	II-a	B
Eine palliative Chemotherapie führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zu einer marginalen Lebensverlängerung	II-a	B

**LITERATUR**

- Adamek HE, Albert J, Breer H et al. (2000) Pancreatic cancer detection with magnetic resonance, cholangiopancreatography and endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a prospective controlled study. *Lancet* 356: 190–193
- American Gastroenterological Association (AGA) (1999) Technical review on the epidemiology, diagnosis, and treatment of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Gastroenterology* 117 (6): 1464–1479
- Bakkevoid KE, Arnesjo B, Dahl O, Kambestad B (1993) Adjuvant combination chemotherapy (AMF) following radical resection of carcinoma of the pancreas and papilla of Vater – results of a controlled, prospective, randomised multicentre study. *Eur J Cancer* 29 A(5): 698–703
- Bismuth H, Nakache R, Diamond T (1992) Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 215: 31–38
- Boberg KM, Schrupf E, Bergquist A et al. (2000) Cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis: K-ras mutations and Tp53 dysfunction are implicated in the neoplastic development. *J Hepatol* 32: 374–380
- Burris HA III, Moore MJ, Andersn J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR et al. (1997) Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial (see comments). *J Clin Oncol* 15(6): 2403–2413
- Chapman RW (1999) Risk factors for biliary tract carcinogenesis. *Ann Oncol* 10(Suppl): 308–311
- De Groen PC, Gores GJ, Larusso NF et al. (1999) Medical progress: biliary tract cancers. *N Engl J Med* 341: 1368–1378
- Gastrointestinal Tumor Study Group (1985) Radiation therapy combined with adriamycin or 5-fluorouracil for the treatment of locally unresectable cancer. *Cancer* 56: 2563–2568
- Gastrointestinal Tumor Study Group (1988) Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80(10): 751–755
- Gastrointestinal Tumor Study Group (1988) Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined modality treatment (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. *J Natl Cancer Inst* 80: 751–755
- Glimelius B, Hoffman K, Sjoden PO, Jacobsson G, Sellstrom H et al. (1996) Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 7(6): 593–600
- Hoffmann JP, Lipsitz S, Pisansky T et al. (1998) Phase II trial of preoperative radiation therapy and chemotherapy for patients with localized, resectable adenocarcinoma of the pancreas: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 16(1): 317–323
- Hohenberger W, Kastl S (2000) Neoadjuvante und adjuvante Therapie des duktaalen Pankreaskarzinoms. *Zentralbl Chir* 125: 348–355
- Hruban RH, Goggins M, Parsons J et al. (2000) Progression model for pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 6: 2969–2972
- Ihse I, Andersson R, Axelsson J, Hansson L (1998) Kombinations-therapie in der Onkologie (multimodale Behandlung) bei Pankreastumoren. *Chirurg* 69: 366–370
- Jessup JM, Steele G Jr, Mayer RJ et al. (1993) Neoadjuvant therapy for unresectable pancreatic adenocarcinoma. *Arch Surg* 128: 559–564
- Klaasesen DJ, MacIntyre JM, Catton GE, Enstrom PF, Moertel CG (1985) Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil – an Eastern Cooperative Oncology Group study. *J Clin Oncol* 3(3): 373–378
- Klempnauer J, Ridder GJ, Wasielewski R von, Werner M, Weimann A, Pichlmayr R (1997) Resectional surgery of hilar cholangiocarcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *J Clin Oncol* 15: 947–954
- Klinkenbijn JHG, Sahnoud T, van Pel R (1997) Radiotherapy and 5-FU after curative resection for cancer of the pancreas and peri-ampullary region: A phase III trial of the EORTC and GITCCG. *Eur J Cancer* 33: 1239 (abstract)
- Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell et al. (The Gastrointestinal Tumor Study Group) (1981) Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads + 4-fluorouracil), and high dose radiation + 5-fluorouracil. *Cancer* 48(8): 1705–1710
- Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffitt DD et al. (2000) ESPAC-1 interim results: A European randomised study to assess the roles of adjuvant chemotherapy (5FU + folinic acid) and adjuvant chemoradiation (40 Gy + 5FU) in resectable pancreatic cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 19, 923 (abstract)
- Palmer KR, Kerr M, Knowles G et al. (1994) Chemotherapy prolongs survival in inoperable pancreatic carcinoma. *Br J Surg* 81: 882–885
- Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE et al. (1997) Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 15(3): 928–937
- Yeo CJ, Abrams RA, Grochow LB et al. (1997) Pancreaticoduodenectomy for pancreatic adenocarcinoma: postoperative adjuvant chemoradiation improves survival. A prospective, single-institution experience. *Ann Surg* 225(5): 621–633

## 10.14 Neuroendokrine Tumoren des Pankreas und des Gastrointestinaltrakts

MICHAEL BÖHMIG UND BERTRAM WIEDENMANN

### 10.14.1 Klassifikation, Epidemiologie

Gemeinsames Merkmal neuroendokriner Tumoren (NET) des gastroenteropankreatischen Systems (GEP-System) ist die Ausstattung mit einem Apparat zur Synthese und Sekretion von gastrointestinalen Hormonen, Neurotransmittern und Neuropeptiden. Er besteht aus „kleinen synaptischen Vesikelanaloge“ und „sekretorischen Granula“ und ist die Basis der immunhistologischen Charakterisierung (Chromogranin A, Synaptophysin). Nur bei etwa der Hälfte der Tumoren werden jedoch hormonaktive Substanzen in den Blutstrom sezerniert und führen zu einem spezifischen Hypersekretionssyndrom (Tabelle 10.14-1). Die Einteilung in „funktionelle“ und „nonfunktionelle“ neuroendokrine Tumoren erfolgt ausschließlich nach klinischen Kriterien.

Die Tumorlokalisation nach embryologischer Herkunft hat prognostische Bedeutung und therapeutische Relevanz. Man unterscheidet Tumoren des Vorderdarms (Ösophagus bis Treitz-Band), des Mitteldarms (Treitz-Band bis rechte Kolonflexur) und des Hinterdarms (distal der rechten Flexur).

Histologisch werden NET in Anlehnung eine zunehmend akzeptierte Klassifikation ausgewiesener inter-

**Tabelle 10.14-1.** Einteilung, Klinik und Labordiagnostik häufiger neuroendokriner Tumoren des GEP-Systems

	Funktionalität	Sekretionsprodukt	Hypersekretions-syndrom	Labordiagnostik
Vorderdarm	Ja	Insulin	Nüchternhypoglykämie	Fastentest
		VIP	Verner-Morrison-Syndrom	VIP i. S.
		Gastrin	Zollinger-Ellison-Syndrom	Gastrin i. S., Sekretintest
		Glukagonom	Nekrolytisches Exanthem	–
Mitteldarm	Nein	–	–	–
	Ja	Serotonin	Karzinoidsyndrom; Endokardbeteiligung	5-HIES im 24-h-Urin
Hinterdarm	Nein	–	–	–
	Nein	–	–	–

nationaler Pathologen eingeteilt. Die Kriterien beinhalten Funktionalität, Lokalisation und Größe des Primärtumors, Differenzierungsgrad, Wachstumsfraktion (Ki 67), Invasion von Gefäßen und Nerven sowie das Vorhandensein von Metastasen.

Mit einer Inzidenz von ca. 1/100.000 Einwohner und Jahr stellen neuroendokrine Tumoren des GEP-Systems eine seltene Erkrankung ohne Geschlechterprävalenz dar. Die Mehrzahl der Tumoren tritt sporadisch auf, ohne dass Umwelt- oder Risikofaktoren bekannt sind. Bei etwa 10% der Patienten sind NET Bestandteil des MEN-1-Syndroms („multiple endocrine neoplasia“).

Wegen der Seltenheit der Erkrankung und bislang uneinheitlicher Terminologie existieren abgesehen von der symptomatischen Therapie wenige sichere Erkenntnisse. Die meisten der folgenden Empfehlungen geben eine Expertenmeinung wieder (Evidenzgrad III).

**10.14.2**

**Allgemeine Diagnostik**

**Labordiagnostik**

Chromogranin A stellt den einzigen Serummarker dar, dessen Bestimmung unabhängig von der Funktionalität diagnostische und prognostische Bedeutung hat. Im Übrigen orientiert sich der Einsatz biochemischer Nachweismethoden am Vorhandensein klinischer Symptome. Hormonbestimmungen sollten gezielt je nach Hypersekretionsyndrom erfolgen. Gegebenfalls kommen Provokationstests zum Einsatz.

**Bildgebung**

In der Lokalisationsdiagnostik hat der endoskopische Ultraschall (EUS) in erfahrenen Händen einen sehr hohen Stellenwert für die Detektion von neuroendokrinen Pankreastumoren. Die Somatostatin-Rezeptor-Szintigraphie (SRS) weist bei Mitteldarmtumoren eine hohe Sensitivität für die Detektion von Primärtumor,

Lymphknotenbeteiligung und Lebermetastasen auf. Für den Nachweis von NET des Pankreas ist die Wertigkeit geringer. Als Ganzkörpermethode kann die SRS auch extraabdominelle Tumormanifestationen detektieren und im Sinne einer „guided diagnosis“ den gezielten Einsatz weiterer Maßnahmen ermöglichen. Der Einsatz von schnittbildgebenden Verfahren und Endoskopie erfolgt in üblicher Weise in Abhängigkeit von der vermuteten Tumorlokalisierung.

**10.14.3**

**Allgemeine Therapieprinzipien**

**Chirurgie**

Die operative Tumorentfernung stellt die einzige kurative Therapieoption dar und ist bei allen lokalisierten Krankheitsstadien anzustreben. Auch eine palliative Resektion des Primärtumors ist bei Vorliegen einer gastrointestinalen Stenosesymptomatik indiziert.

Beim Vorliegen einer hepatischen Filialisierung kann eine chirurgische Tumormassenreduktion sinnvoll sein, insbesondere zur Symptomkontrolle bei Funktionalität. Der Stellenwert einer Lebertransplantation wird unterschiedlich bewertet; in Einzelfällen kann sie indiziert sein.

Ist eine länger dauernde Therapie mit Somatostatinanaloga zu erwarten, sollte bei einer Laparotomie wegen des Risikos einer Gallensteinformation prophylaktisch eine Cholezystektomie durchgeführt werden.

Bei funktionellen NET mit Karzinoidsyndrom kann es durch intraoperative Manipulation zur verstärkten Hormonfreisetzung mit dem Risiko einer „Karzinoidkrise“ kommen. Bereits prophylaktisch ist daher eine Sekretionshemmung mit Somatostatinanaloga erforderlich (Details s. unten).

**Systemische Therapie**

Die spezifischen Ziele einer systemischen Therapie bei NET sind palliativ bzw. symptomorientiert. Sie beinhalten eine Stabilisierung des Krankheitsprozesses

durch Proliferationshemmung und bei funktionellen Tumoren die Kontrolle des Hypersekretionssyndroms.

**Biotherapie**

Unter „Biotherapie“ wird hier die Anwendung von synthetisch hergestellten Analoga menschlicher Polypeptide verstanden.

Somatostatinaloga (SST-Analoga) wie Octreotid und Lanreotid sind synthetische Derivate des menschlichen Somatostatin 14 mit verlängerter Halbwertszeit. SST-Analoga inhibieren die Synthese und die Freisetzung von Sekretionsprodukten neuroendokriner Zellen. Sie sind Therapie der Wahl für die Behandlung der meisten Hypersekretionssyndrome, insbesondere des Karzinoidsyndroms. Durchfall und Flush-Symptomatik werden in 50–90% der Fälle kontrolliert; der Therapieerfolg stellt sich nach wenigen Stunden ein. Es stehen Formulierungen zu i.v.- und s.c.-Gabe sowie mittlerweile Depotpräparate zur i.m.-Injektion zur Verfügung. Die initiale Dosierung liegt bei 3-mal 500–1000 µg s.c. Die unerwünschten Wirkungen sind meist geringgradig und umfassen temporäre exokrine Pankreasinsuffizienz, initiale abdominelle Schmerzen und die Bildung von Gallenblasenkonkrementen. Gegebenenfalls ist eine Pankreasenzymsubstitution hilfreich. Zur Prophylaxe und Therapie einer Karzinoidkrise erfolgt die kontinuierliche intravenöse Gabe (z. B. Octreotid 50 µg/h).

Nach In-vitro-Untersuchungen wird zusätzlich ein antiproliferativer Effekt von SST-Analoga postuliert. Ein objektives Ansprechen nach bildgebenden WHO-Kriterien ist bisher nur in Einzelfällen beobachtet worden. Bei bis zu 50% der Patienten können SST-Analoga jedoch zu einer Stabilisierung des Krankheitsverlaufes führen.

Interferon-α (IFN-α) führt ebenfalls in einem hohen Prozentsatz zur Kontrolle eines Hypersekretionssyndroms; der Wirkungseintritt erfolgt jedoch erst nach einigen Tagen. Die Dosierung beträgt 3-mal 5 Mio. IE/Woche s.c. Auch IFN-α hat möglicherweise antiproliferative Eigenschaften und kann bei ca. 50% der Patienten den Krankheitsprozess stabilisieren. Im Vergleich zu SST-Analoga treten häufiger Nebenwirkungen auf (grippeähnliche Symptome, Exazerbation von Autoimmunerkrankungen, Depression). Ob pegyliertes Interferon neben verbesserter Anwendbarkeit eine bessere Wirkung zeigt, ist noch nicht untersucht.

Auf Grund des günstigeren Nebenwirkungsprofils empfehlen wir zunächst einen Behandlungsversuch mit SST-Analoga.

Die Kombination von SST-Analoga mit IFN-α führte in einer randomisierten Studie gegenüber den Monotherapien nicht zu einer Verbesserung der Wirksamkeit, weder in der Symptomenkontrolle noch in antiproliferativer Hinsicht. Häufigkeit und Stärke von Ne-

benwirkungen waren jedoch deutlich gesteigert. Ein Behandlungsversuch ist daher nur bei Patienten indiziert, die auf beide Monotherapie nicht angesprochen haben.

**Chemotherapie**

Der Stellenwert einer systemischen Chemotherapie bei NET des GEP-Systems ist rein palliativ. Wegen des günstigeren biologischen Verhaltens von NET im Vergleich zu anderen gastrointestinalen Tumoren ist eine systemische Chemotherapie nur bei dokumentiertem Progress indiziert. Für eine individuelle Therapieentscheidung sind die Berücksichtigung von therapiebedingten unerwünschten Wirkungen und Fragen der Lebensqualität von Bedeutung.

Das Ansprechen ist abhängig von der Primärlokalisation: Nur bei NET des Pankreas erreicht eine Kombinationstherapie von Streptozotocin (STZ) mit 5-Fluoruracil (5-FU) Ansprechraten von 30–60% mit einer Ansprechdauer im Bereich von knapp einem Jahr. Die zusätzliche Gabe von Doxorubicin erwies sich in einer randomisierten Studie als effektiver, ist allerdings mit einer höheren Toxizität behaftet. Auf Grund der häufig langen Therapiedauer und des günstigeren Nebenwirkungsprofils kommt daher an den meisten Zentren das erste Protokoll zur Anwendung. Häufig erfolgt in Analogie zu den Erfahrungen beim kolorektalen Adenokarzinom die zusätzliche Gabe von Folsäure.

Bei metastasierten anaplastischen NET (Ki 67 > 20%) kann eine Kombinationsbehandlung aus Cisplatin und Etoposid (VP16) erwogen werden (Tabelle 10.14-2). Eine einzelne kleine Studie an 18 Patienten beschreibt hierfür eine Ansprechrates von 67%. Die Ansprechdauer ist jedoch kurz und die unerwünschten Wirkungen sind beträchtlich (Übelkeit, Zytopenie, Neuropathie).

Für die häufigen NET des Mitteldarms liegen die Ansprechraten unterschiedlicher zytostatischer Substanzen (sowohl einzeln als auch in Kombination) deutlich unter 20%, sodass keine generalisierte Therapieempfehlung abgegeben werden kann.

**Tabelle 10.14-2.** Chemotherapieprotokolle bei neuroendokrinen Tumoren des GEP-Systems

Kombination: Streptozotocin (STZ), 5-Fluoruracil (5-FU), Folsäure		
Streptozotocin	1000 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
5-Fluoruracil	500 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Folsäure	20 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–5
Wiederholung: Tag 36		
Etoposid	130 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 1–3
Cisplatin	45 mg/m <sup>2</sup> KOF	Tag 2–3
Wiederholung: Tag 29		



**Embolisation und Chemoembolisation**

Lebermetastasen von NET sind häufig hypervaskularisiert und weisen eine nahezu vollständige arterielle Blutversorgung auf. Die superselektive Okklusion von tumorversorgenden Ästen der A. hepatica durch Mikrosphären kann daher zur Kontrolle eines medikamentös nicht beherrschbaren Hypersekretionssyndroms in Betracht gezogen werden, ferner zur Reduktion der Tumormasse, wenn diese hauptsächlich in der Leber lokalisiert ist. Die Durchführung erfolgt üblicherweise in mehreren Sitzungen im Abstand von einigen Monaten. Die Ansprechraten liegen bei 30–80%. Ob die zusätzliche lokale Gabe eines Chemotherapeutikums (z. B. Mitomycin) die Erfolgsrate verbessert, ist nicht klar belegt.

**10.14.4****Neuroendokrine Tumoren des Pankreas****Insulinome**

Etwa 90% der Insulinome sind klein (<2 cm), solitär und benigne (nicht metastatisch).

**Klinik.** Die Patienten präsentieren sich mit einer Nüchternhypoglykämie. Der Ausschluss anderer Differentialdiagnosen erfolgt mit dem 72-h-Fastentest (wiederholte Bestimmung von Plasmaglukose und Insulin: eine Glukosekonzentration von <2,5 mmol/l bei inadäquat hoher Insulinkonzentration von >72 pM ist beweisend). Die bildgebende Lokalisationsdiagnostik gestaltet sich auf Grund der geringen Größe häufig schwierig. Die beste Sensitivität weist der endoskopische Ultraschall (EUS) auf, während die SRS nur bei den seltenen malignen Formen positiv ausfällt. Häufig gelingen Detektion und Lokalisation erst intraoperativ durch intraoperativen Ultraschall (IOUS) und Palpation.

**Therapie.** Es ist eine operative Tumorentfernung in kurativer Intention anzustreben. In erfahrenen Zentren liegt die Heilungsrate bei etwa 90%. Bei lokaler Irresektabilität und Fernmetastasen erfolgt eine symptomatische Sekretionshemmung mit Diazoxid (täglich 5–10 mg/kg KG) und gegebenenfalls Somatostatinanaloge (cave: evtl. Verstärkung der Hypoglykämie!). Bei dokumentiertem Progress ist eine Polychemotherapie mit Streptozotocin (STZ) und 5-Fluoruracil (5-FU) indiziert.

**Gastrinome**

Etwa 1/4 der Fälle tritt im Rahmen des MEN-1-Syndroms auf. Knapp die Hälfte der Gastrinome befindet sich extrapankreatisch (in erster Linie in der Duodenalwand). Gastrinome sind meist maligne: Bei ca. 2/3 der Patienten liegt zum Diagnosezeitpunkt eine Metastasierung vor.

**Klinik.** Die Hypersekretion von Gastrin führt zum Zollinger-Ellison-Syndrom (exzessive Magensäurebildung mit multiplen peptischen Ulzerationen im oberen Gastrointestinaltrakt, sekretorische Diarrhö).

**Diagnostik.** Zunächst ist die Diagnose biochemisch zu sichern. Dies ist der Fall:

1. bei einer unstimulierten Magensäuresekretion von >15 mval/h in Verbindung mit Hypergastrinämie (>150 pg/ml);
2. bei einer Hypergastrinämie >1000 pg/ml und Abschluss von Achlorhydrie (pH-Metrie!).

Zur Abgrenzung gegenüber anderen Ursachen einer Hypergastrinämie erfolgt ein Provokationstest mit Sekretin (2 IE/kg KG i.v.). Ein Anstieg der Gastrinkonzentration im Serum um mehr als 200 pg/ml ist diagnostisch. Die Lokalisationsdiagnostik erfolgt präoperativ mit SRS und EUS sowie intraoperativ mit IOUS, transduodenaler Illumination und Palpation.

**Therapie.** Therapie der Wahl für sporadische Gastrinome ist die Resektion in kurativer Intention (entweder als Enukleation nach sorgfältiger Inspektion oder als partielle Pankreatoduodenektomie). Mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) gelingt eine zuverlässige Kontrolle der Funktionalität; häufig sind sehr hohe Dosierungen erforderlich (bis zum 20fachen der Standarddosis). Bei Inoperabilität und Lebermetastasierung sind eine Chemoembolisation sowie eine systemische Chemotherapie mit STZ und 5-FU zu erwägen, wenn ein dokumentierter Krankheitsprogress vorliegt. Ob bei familiärem Auftreten (MEN-1) ein radikales chirurgisches Vorgehen ebenfalls günstig ist, wird kontrovers beurteilt.

**VIPome**

Die meisten Tumoren sind größer als 3 cm, häufig im Pankreasschwanz lokalisiert und in etwa der Hälfte der Fälle zum Diagnosezeitpunkt metastasiert.

**Klinik.** Aus der Hypersekretion von vasointestinalem Polypeptid (VIP) resultiert eine Symptomatik aus massiver wässriger Diarrhö, die zu Hypokaliämie und Achlorhydrie führen kann („watery diarrhea, hypokaliemia, achlorhydria“: WDHA-Syndrom, „pancreatic cholera“, Verner-Morrison-Syndrom). Weitere Symptome sind Volumenmangel, Gewichtsverlust und abdominelle Schmerzen.

**Diagnostik.** Die Diagnose beruht auf dem Nachweis einer sekretorischen Diarrhö mit großen Stuhlvolumina, den erwähnten Elektrolytstörungen und einer erhöhten Konzentration von VIP im Plasma (Speziallaboratorien). Die Bildgebung bereitet wegen des meist fortgeschrittenen Stadiums keine Probleme.

**Therapie.** Die symptomatische Therapie umfasst die Korrektur von Elektrolyt- und Flüssigkeitsverlusten. Eine Sekretionshemmung mit SST-Analoga führt meist umgehend zu einer Symptomverbesserung. Grundsätzlich ist eine Resektion unter kurativer Zielstellung anzustreben; auch eine zytoreduktive Metastasenchirurgie kann im Einzelfall sinnvoll sein. Alternativ kommt eine Chemoembolisation in Betracht. Ein dokumentierter Progress stellt die Indikation zur systemischen Chemotherapie mit STZ und 5-FU dar.

#### Glukagonome

Zum Diagnosezeitpunkt sind die Tumoren meist sehr groß (5 cm) und häufig metastasiert.

**Klinik.** Die Hypersekretion von Glukagonom manifestiert sich in Hauterscheinungen (nekrolytisches migrierendes Erythem), Glukoseintoleranz (gesteigerte hepatische Glykogenolyse und Glukoneogenese), Gewichtsabnahme, Hypoaminoazidämie und Thromboemboliebildung.

**Diagnostik.** Die Diagnose wird laborchemisch durch einen auf das Zwei- bis Vierfache erhöhten Plasmaglukagonspiegel gestellt.

**Therapie.** Im lokalisierten Stadium ist eine kurative Resektion anzustreben. Bei Vorliegen von Irresektabilität oder Fernmetastasen führen SST-Analoga zu einer Symptomkontrolle. Gegebenenfalls ist eine parenterale Ernährung mit Substitution von Aminosäuren erforderlich. Auf prophylaktische antithrombotische Maßnahmen ist zu achten.

#### Seltene funktionelle NET des Pankreas

Sehr selten sind Tumoren, die ACTH, GRF und Somatostatinstoff sezernieren. Hierzu sei auf entsprechende Monographien verwiesen.

#### Nonfunktionelle NET des Pankreas

Etwa 50% der pankreatischen NET bilden und sezernieren zwar Peptide wie Chromogranin A oder pankreatisches Polypeptid P, rufen aber kein klinisch erfassbares Hypersekretionssyndrom hervor.

**Klinik.** Die Patienten präsentieren sich meist mit Symptomen des lokal fortgeschrittenen Tumorwachstums, mit biliärer oder pankreatischer Obstruktion oder mit hepatischer Filialisierung.

**Therapie.** In lokalisierten Stadien ist eine kurative Resektion anzustreben. In Abhängigkeit vom klinischen Zustand kann zunächst eine Therapie mit SST-Analoga durchgeführt werden (Ziel: Krankheitsstabilisierung).

Bei dokumentiertem Progress ist eine Polychemotherapie mit STZ und 5-FU indiziert.

### 10.14.5

#### Neuroendokrine Tumoren des Gastrointestinaltrakts

##### Karzinoidsyndrom

Vor allem NET des Ileums sind durch die Synthese und die Freisetzung von niedermolekularen Neurotransmittern (z. B. Serotonin) und Neuropeptiden (z. B. Tachykininen) charakterisiert. Zur klinischen Symptomatik des Karzinoidsyndroms kommt es, wenn die Sekretionsprodukte in den systemischen Kreislauf gelangen. Dies ist praktisch ausschließlich bei hepatischer Metastasierung der Fall. Die klassische Trias besteht aus sekretorischer Diarrhö, Flush und Bronchoobstruktion. In fortgeschrittenen Fällen kann ein „maligner Flush“ auftreten (ausgeprägter Flush mit arterieller Hypo- oder auch Hypertonie und Bewusstseinsstörung). Vermutlich ebenfalls durch die Sekretionsprodukte kann es zu einer Endokardfibrose kommen. Sie betrifft meist das rechte Herz und kann zu Klappeninsuffizienzen bzw. -stenosen führen. Diese Manifestationen können die führende klinische Symptomatik darstellen und prognoselimitierend sein. In Abweichung zu anderen neoplastischen Erkrankungen ist bei neuroendokrinen Tumoren ein operativer Ersatz der Trikuspidalklappe individuell gerechtfertigt.

##### NET der Appendix

Bei unter 1% aller Appendektomien findet sich als Zufallsbefund ein NET. Prognose und Therapie sind abhängig von Größe und Lokalisation des Tumors: Bei einem Durchmesser kleiner 1 cm und Lokalisation an der Appendixspitze ist eine konventionelle Appendektomie in der Regel ausreichend. Bei größeren Tumoren oder Lokalisation an der Appendixbasis muss eine Hemikolektomie unter onkologischen Kautelen erfolgen.

##### NET in Ileum und Jejunum

Der Dünndarm stellt nach Appendix und Rektum die dritthäufigste Lokalisation von NET im Gastrointestinaltrakt dar. In 30–40% wird ein multizentrisches Auftreten beobachtet. Das Risiko einer Metastasenentwicklung ist mit ca. 80% größer als bei anderen Lokalisationen.

**Klinik.** Bei etwa der Hälfte der Patienten besteht eine Funktionalität im Sinne eines Karzinoidsyndroms. Nonfunktionelle Tumoren werden meist durch Subileus/Ileus symptomatisch (entweder durch intraluminales Tumorwachstum oder durch bindegewebige Mesenterialraffung).

**Diagnostik.** Bei hepatisch metastasierten funktionellen NET des Mitteldarms besteht sehr häufig eine gesteigerte Ausscheidung von 5-HIES im 24-h-Urin. Die Bestimmung der Serotoninkonzentration in Serum oder Thrombozyten ist sehr störanfällig (häufig falsch-positive Befunde) und führt zu keinem diagnostischen Zugewinn. Zu Primärtumorsuche und Ausbreitungsdiagnostik kommen neben endoskopischen Methoden und ggf. der Röntgenuntersuchung nach Sellink schnittbildgebende Verfahren und die SRS zum Einsatz.

**Therapie.** Die Resektion des Primärtumors (gegebenfalls mit Lymphadenektomie und eventuell auch von Lebermetastasen) ist nicht nur bei lokalisierter Erkrankung, sondern auch bei Fernmetastasen anzustreben, um einer intestinalen Stenosesymptomatik vorzubeugen. Das Karzinoidsyndrom lässt sich in der Regel mit SST-Analoga gut beherrschen. Nach subkutaner Dosisstufung bietet sich eine Umstellung auf gut verträgliche intramuskuläre Depotpräparate an.

#### NET des Kolorektums

Neuroendokrine Tumoren des Rektums sind selten größer als 1 cm und liegen meist oberhalb der Linea dentata (digital-rektal nicht zu erfassen).

**Klinik.** Hinterdarntumoren sind praktisch immer nonfunktionell.

**Therapie.** Es empfiehlt sich ein größenabhängiges chirurgisches Vorgehen: Tumoren kleiner als 1 cm metastasieren praktisch nie und sind mit endoskopischer Abtragung ausreichend behandelt. Tumoren größer als 2 cm sollten in Analogie zu Adenokarzinomen des Rektums chirurgisch behandelt werden. Bei einer Tumorgöße von 1–2 cm ist die Therapieentscheidung individuell unter Berücksichtigung von Patientenalter, Operationsrisiko und Akzeptanz eines Anus praeter zu treffen.

#### NET des oberen Gastrointestinaltrakts

Neuroendokrine Tumoren des Magens entstehen aus ECL-Zellen und werden nach Solcia und Rindi in drei Gruppen eingeteilt: Am häufigsten finden sich gastrinabhängige Tumoren vor dem Hintergrund einer chronisch atrophischen Gastritis (Typ I) oder eines Zollinger-Ellison-Syndroms (Typ II). Typ III umfasst spora-

dische Tumoren. Bei Typ I und II stellt der trophische Effekt der Hypergastrinämie den entscheidenden pathogenetischen Faktor dar. Die Tumoren sind hier meist kleiner als 1 cm, in der Submukosa lokalisiert und zeigen ein benignes Verhalten. Sie sind mit einer endoskopischen Abtragung und regelmäßigen endoskopischen Kontrollen ausreichend therapiert. Der sporadische Typ weist ein aggressives Wachstum auf: Meist liegt ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium vor; die einzige kurative Chance liegt in der totalen Gastrektomie.

#### LITERATUR

- Capella C, Heitz PU, Hofler H, Solcia E, Klöppel G (1995) Revised classification of neuroendocrine tumours of the lung, pancreas and gut. *Virchows Arch* 425: 547–560
- Faiss S, Scherübl H, Riecken EO, Wiedenmann B (1996) Interferon-alpha versus somatostatin or the combination of both in metastatic neuroendocrine gut and pancreatic tumours. *Digestion* 57(Suppl1): 84–85
- Faiss S, Rath U, Mansmann U, Caird D, Clemens N, Riecken EO, Wiedenmann B (1999) Ultra-high-dose lanreotide treatment in patients with metastatic neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Digestion* 60: 469–476
- Modlin IM, Sandor A (1997) An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer* 79: 813–829
- Moertel CG (1987) Karnofsky memorial lecture. An odyssey in the land of small tumors. *J Clin Oncol* 5: 1502–1522
- Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, Rubin J (1991) Treatment of neuroendocrine carcinomas with combined etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 68: 227–232
- Moertel CG, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Klaassen D (1992) Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med* 326: 519–523
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR et al. (1999) Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med* 341: 635–644
- Öberg K, Eriksson B, Janson ET (1994) Interferons alone or in combination with chemotherapy or other biologicals in the treatment of neuroendocrine gut and pancreatic tumors. *Digestion* 55(Suppl3): 64–69
- Pape UF, Höcker M, Seuss U, Wiedenmann B (2000) New molecular aspects in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic system. *Recent Results Cancer Res* 153: 45–60
- Pelley RJ, Bukowski RM (1999) Recent advances in systemic therapy for gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Opin Oncol* 11: 32–37
- Solcia E, Rindi G, Larosa S, Capella C (2000) Morphological, molecular, and prognostic aspects of gastric endocrine tumors. *Microsc Res Tech* 48: 339–348
- Wiedenmann B, Jensen RT, Mignon M, Modlin CI, Skogseid B, Doherty G, Öberg K (1998) Preoperative diagnosis and surgical management of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: general recommendations by a consensus workshop. *World J Surg* 22: 309–318